

Physiologisches Institut der Universität Freiburg
(Schweiz)

Direktor: Professor Dr. Aloys Müller

Ueber die Gültigkeit
des Fickschen Gesetzes bei der Diffusion
des Sauerstoffs in dünne Schichten
hochkonzentrierter Hämoglobininlösungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

FERDINAND KREUZER

von Oberwald (Wallis) und Luzern

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROF. Dr. W. R. HESS

Z U R I C H 1 9 5 0



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Physiologisches Institut der Universität Freiburg
(Schweiz)

Direktor: Professor Dr. Aloys Müller

Ueber die Gültigkeit
des Fickschen Gesetzes bei der Diffusion
des Sauerstoffs in dünne Schichten
hochkonzentrierter Hämoglobinlösungen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

FERDINAND KREUZER

von Oberwald (Wallis) und Luzern

GENEHMIGT AUF ANTRAG VON PROF. Dr. W. R. HESS

Z U R I C H 1 9 5 0



*Dem Andenken
meines unvergeßlichen Vaters
und meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit
gewidmet.*

Einleitung.

Zur Erklärung des Gasaustausches in den Lungen kommen zwei Theorien in Frage, die Diffusionstheorie und die sogenannte Sekretionstheorie. Die Diffusionstheorie betrachtet die Wanderung der Gase als rein physikalische Diffusion, wobei das Lungengewebe die Rolle einer toten Membran spielt, nach der Sekretionstheorie sind aktive Zellprozesse irgendwelcher Art im Spiel.

Wichtigste Literatur zur Frage des Gaswechsels in den Lungen.

Die Theorie des Gaswechsels in den Lungen wurde ausgiebig studiert in den Jahren 1870—1925. Im Mittelpunkt des Interesses stand damals die Frage, ob die zur Ermöglichung einer Diffusion des Sauerstoffs und der Kohlensäure nötigen Spannungsgefälle in der erforderlichen Richtung vorhanden sind. Bedingung einer Diffusion des Sauerstoffs ist, daß die Sauerstoffspannung in der Alveolarluft höher ist als im Lungenblut; für die Ausscheidung der Kohlensäure durch Diffusion muß die Kohlensäurespannung im Lungenblut höher sein als in der Alveolarluft. Die Kenntnis der Gasspannungen in Alveolarluft und Lungenblut ist darum von wesentlicher Bedeutung.

Versuche von Müller, Holmgren und Worm-Müller aus dem Ludwig'schen Laboratorium über die Gasspannungen im Blute und die Zusammensetzung der Alveolarluft führten diese Autoren zur Annahme, daß die Kohlensäureausscheidung durch aktive Tätigkeit der Lungenepithelzellen stattfände (1).

Neue Bestimmungen von Strassburg (2), Wolffberg (3) und Nussbaum (4) aus dem Pflüger'schen Institut führten zu

entgegengesetzten Resultaten und verliehen der Diffusionstheorie für längere Zeit das Uebergewicht.

Bohr (5) hat diese Versuche einer eingehenden Kritik unterzogen. Bei seinen Untersuchungen fand er in vielen Fällen im arteriellen Blut eine höhere Sauerstoffspannung und eine niedrigere Kohlensäurespannung als in der Bifurkationsluft. Deshalb vertrat er die Theorie einer aktiven Zelltätigkeit in den Lungen.

Haldane und Smith (6) fanden unter Anwendung von CO in zahlreichen Fällen die Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes sogar höher als in der Inspirationsluft. Sie schlossen sich darum ebenfalls der Theorie einer aktiven Zelltätigkeit an.

Fredericq (7) und Weisgerber (8) fochten die Bohrschen Ergebnisse an. Da sie aber nur die Inspirationsluft, nicht aber die Expirations- oder Alveolarluft berücksichtigen, sind ihre Resultate wenig beweiskräftig.

Osborne (9) und Loewy (10) zeigten die Fehlerquellen der Methode von Haldane und Smith auf; sie legten dar, daß diese Fehler zur Erklärung der Ergebnisse von Haldane und Smith genügten.

In die gleiche Zeit fielen die Versuche von Hüfner (11) zur Berechnung der Diffusion durch die Lungen. Da er ganz willkürlich annahm, daß die Diffusion im Lungengewebe zehnmal langsamer vor sich gehe als in Wasser, können seine Resultate nicht als schlüssig betrachtet werden. Nach diesen Versuchen wäre die Diffusion in vielen Fällen nicht ausreichend, um den Sauerstofftransport durch die Lungen zu erklären.

Ähnliche Berechnungen führten Zuntz und Loewy (12) durch. Im Gegensatz zu Hüfner fanden sie, daß die Permeabilität der Alveolarwände für Gase doppelt so groß sei wie für Wasser.

Bohr (l.c.) wies auf die großen Unsicherheiten dieser Berechnungen bezüglich Dicke der Alveolarwände und Lungenoberfläche hin.

Krogh (Lit. s. später) fand für das Diffusionsvermögen von Gasen in tierischen Geweben (Muskel, Bindegewebe) Werte, die etwa dreimal kleiner waren als für Wasser.

Ferner legte Bohr dar, daß das Eindringen eines Gases in eine Flüssigkeit an und für sich schon einen gewissen Energieverbrauch bedingt; deshalb muß der dadurch verursachte Druckverlust vom Gesamtdruck abgezogen werden; nur der Rest bleibt als Energiespender für die eigentliche Diffusion nutzbar (Invasionskoeffizient). Spätere Untersuchungen von Krogh zeigten, daß die Invasionskomponente praktisch vernachlässigt werden kann.

Diese Unsicherheiten der Berechnung führten dazu, daß man versuchte, die Größe der Diffusion durch die Lunge direkt zu ermitteln.

Bohr gebrauchte zu diesem Zwecke CO. Er zog zu seinen Berechnungen Versuche heran, die von Gréhant (13) und Haldane (14) zu andern Zwecken unternommen worden waren, und führte auch selbst diesbezügliche Versuche durch. Die Methodik wurde von Krogh weiter entwickelt. Diese Versuche, die zum Teil angegriffen wurden (Haldane, l.c.), gestatteten, aus der Diffusionskonstanten von CO auch diejenige von Sauerstoff und CO₂ zu berechnen.

Spätere Untersuchungen von O'Brien und Parker (15), Krogh sowie Hartridge und Roughton (Lit. s. später) zeigten, daß die dabei zugrundegelegten Relationen zwischen CO und Sauerstoff teilweise auf falschen Voraussetzungen beruhten, sodaß auch diese Resultate keine genauen Angaben gestatteten. Eine genaue Bestimmung der Diffusionsgröße der Lunge ist also bisher nicht gelungen.

Im Anschluß an die Arbeiten von Krogh und seiner Schule (16) gewann die Diffusionstheorie die Oberhand. In allen Versuchen folgte die CO₂-Spannung des arteriellen Blutes weitgehend der alveolaren CO₂-Spannung; die Sauerstoffspannung des Blutes war immer niedriger als in der Alveolarluft. Krogh führte die heute geläufige Definition der Diffusionskonstanten für die Lungen ein und wies auf die Bedeutung der Temperatur und der innern Reibung hin.

Zu gleicher Zeit wurde die CO-Methode verbessert und von Haldane und Douglas (17) zur Untersuchung unseres Problems herangezogen. Sie bestätigten die Ergebnisse von Krogh für die

Ruhe und für normale Sauerstoffspannung. Hingegen fanden sie bei niedriger Sauerstoffspannung und bei anstrengender Arbeit höhere Sauerstoffspannungen im Blut als in der Alveolarluft.

Diese Ergebnisse waren jedoch sehr umstritten. Die Fehlerquellen der Methode sind zahlreich. Hartridge (18) kam mit einer Modifikation dieser Methode zu entgegengesetzten Resultaten; auch bei niedriger Sauerstoffspannung und bei Arbeit war die Sauerstoffspannung in der Alveolarluft stets höher als im arteriellen Blut.

Auch die Versuche bei niedriger Sauerstoffspannung, die Barcroft (19) an sich selbst und Greene (20) an Hunden durchführten, sprachen für die Diffusionstheorie.

Haldane (21) wandte dagegen ein, daß diese Versuche an nicht akklimatisierten Organismen vorgenommen wurden. Versuche von Barcroft und Mitarbeitern (22) an akklimatisierten Eingeborenen in großer Höhe in Peru bestätigten die von der Diffusionstheorie geforderten Spannungsverhältnisse in Blut und Alveolarluft.

Mitte der Zwanzigerjahre war die Diskussion zu einem gewissen Abschluß gekommen (23). In der folgenden Zeit stellte sich die große Mehrzahl der Physiologen auf den Standpunkt der Diffusionstheorie, wovon auch die üblichen Ausführungen in den Lehrbüchern der Physiologie zeugen. Das Problem als Ganzes wurde nicht mehr bearbeitet.

Aus neuerer Zeit sind folgende Arbeiten zu nennen.

Murray und Morgan (24) untersuchten den Sauerstoffaustausch im Blut auf der Basis der Diffusionstheorie.

Hill (25) prüfte die Diffusion des Sauerstoffs aus gasförmiger oder flüssiger Phase in festes Gewebe (Muskel), wo er stoffwechselchemisch verbraucht wird.

Kramer und Sarre (26) behandelten in fünf Mitteilungen Theorie und Berechnung des Spannungsausgleichs von Sauerstoff in der Lunge mit Hilfe der Bohr'schen Formeln und unter Anwendung der von Kramer (s. später) entwickelten Methode zur fortlaufenden Messung des Sauerstoffgehaltes im strömenden Blut. Sie

stellten sich ebenfalls auf den Boden der Diffusionstheorie. Aus dem Spannungsausgleich berechnete Sarre die Diffusionskonstante. Die beiden Autoren stellten fest, daß der Spannungsausgleich immer unvollständig ist und daß daraus eine obere Grenze für die Größe der Diffusionskonstanten beim Menschen angegeben werden kann. Diese ermöglicht die wirklich stattfindende Diffusion; jedoch ist sie bedeutend kleiner als die von Krogh (l. c.) bestimmte, die nur bei einem vollständigen Spannungsausgleich denkbar ist.

Spätere Untersuchungen aus Deutschland von Benzinger (27), Luft (28) und Opitz (29) sind stark auf praktische Belange zugeschnitten.

Literatur zu den Teilprozessen der Diffusion in den Lungen.

Bisher haben wir die Sauerstoffaufnahme durch die Lungen als Ganzes betrachtet. Der Transport des Sauerstoffs aus den Alveolen in das Lungenblut kann jedoch in Teilprozesse zerlegt werden, nämlich:

1. Durchquerung des Alveolarepithels. Die Bedeutung dieser Komponente ist eventuell sehr klein, weil das Alveolarepithel wahrscheinlich nur ein loses Netzwerk mit weiten Zwischenräumen darstellt.
2. Durchquerung des feinen Bindegewebes zwischen Alveolarepithel und Lungenkapillaren mit darin befindlicher Flüssigkeit.
3. Durchdringung der Lungenkapillarwand.
4. Absorption und Diffusion des Sauerstoffs im Plasma.
5. Eindringen in die Erythrocyten.
6. Ausbreitung im Erythrocyt.
7. Bindung an das Hämoglobin.

Was uns besonders interessiert, das sind die Zeiten, die zur Ueberwindung dieser einzelnen Stufen nötig sind; die Zeit des Gesamttransportes ergibt sich durch Addition der Einzelkomponenten.

Die zahlreichste Literatur gilt der Behandlung der Kinetik der Reaktion zwischen Hämoglobin und Sauerstoff; deshalb erwähnen wir sie zuerst.

Hartridge und Roughton (30), ferner Millikan (31) haben diese Reaktion eingehend studiert. Die dabei gemessenen Zeiten sind sehr kurz; die Halbwertszeiten bewegen sich, je nach den Versuchsbedingungen, in der Größenordnung von Zehntel bis Tausendstel Sekunden.

Barcroft und Hill (32) untersuchten die Dissoziationsgeschwindigkeit des Oxyhämoglobins und deren Abhängigkeit von der Temperatur; sie kamen in Größenordnungen von Stunden. Mathison (33) und Oinuma (34) maßen mit anderer Methodik ebenfalls die Reduktionsgeschwindigkeit von Blut und kamen in die gleiche Größenordnung für diese Zeit. Mathison zeigte ferner die Beschleunigung der Reduktionsgeschwindigkeit durch verschiedene Säuren, Oinuma wies dasselbe für CO_2 nach; des weitern sah Oinuma, daß Temperaturerhöhung die Reduktionsgeschwindigkeit des Blutes erhöht und die Oxydationsgeschwindigkeit etwas verzögert. Kato (35) beschrieb eine weitere Methode (Mikro-aerotonometer), mit der er sehr kleine Blutmengen (1 ccm) untersuchen konnte. Koehler (36) prüfte die Oxydations- und Reduktionsgeschwindigkeit von Blut auf kolorimetrischem Wege; die verwendeten Blutschichten waren verhältnismäßig dick (4 mm); die von ihm gefundenen Zeiten betrugen 10 und mehr Minuten. Er untersuchte auch den Einfluß des pH und von CO_2 auf den zeitlichen Verlauf der Dissoziationskurven. In die gleiche Größenordnung fallen die Oxydationszeiten, welche mit anderer Methodik von McElroy und Guthrie (37) gefunden wurden; sie prüften auch die Sättigungszeiten von Plasma und die Zeiten, die sich bei Mischung von Blut mit Plasma oder bei Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung ergeben; ferner wies er auf die Bedeutung der Kenntnis der Viskosität hin.

Luckner (38, 39) bestimmte die Austauschgeschwindigkeit von CO_2 in dünnen Blutschichten bei plötzlicher Aenderung des CO_2 -Partialdruckes durch Messung des zeitlichen Ablaufes der Chlorionenkonzentrationsänderung als einer Teilreaktion dieses Austau-

sches mittels der Chlorsilberelektrode. Das Gleichgewicht der neuen Einstellung war bei Körpertemperatur nach etwa 1 Sekunde erreicht. Der Autor nimmt an, daß der zeitliche Verlauf des CO_2 -Austausches im Blut durch einen Diffusionsvorgang bestimmt wird. Der Austausch von Chlor- und Bikarbonationen durch die Erythrocytenmembran ist der langsamste Vorgang, der damit auch die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion bestimmt. In etwas summarischer Weise vergleicht er diese gefundenen Einstellzeiten mit den Durchflußzeiten des Blutes in den Lungenkapillaren und stellt fest, daß sie in der gleichen Größenordnung liegen; er vermutet daher, daß dieser Diffusionsprozeß für den Gasaustausch in den Lungen genügen könnte. Er gibt allerdings zu, daß unter der Bedingung eines vollständigen Gasaustausches für eine Beschleunigung der Blutströmung kein Spielraum bleibt, fügt aber wieder hinzu, daß eventuell eine nicht hundertprozentige Sättigung des Blutes mit den Atemgasen genügen könnte. Daß die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff im Organismus wohl selten hundertprozentig ist, wurde mehrfach gezeigt; früher wurden meist Werte von 95-97% angegeben; nach neuern Versuchen dürfte die Sauerstoffbeladung jedoch höher (98,5 %) sein (40). Besonders aber scheint uns die Uebertragung der Resultate mit CO_2 auf die Verhältnisse beim Sauerstoff nicht berechtigt zu sein, da bekanntlich CO_2 eine viel größere Diffusionsgeschwindigkeit besitzt als Sauerstoff.

Dirken und Mook (41) sowie Roughton (42) untersuchten den Austausch des Sauerstoffs zwischen Erythrocyten und Plasma. Die hier festgestellten Zeiten betragen einige Sekunden.

Das Problem der Permeabilität der Erythrocytenmembran findet eine Darstellung in zusammenfassender und allgemeiner Weise bei Gellhorn (43), Ponder (44) und Wilbrandt (45).

Zu den übrigen Teilproblemen besteht keine Literatur von Bedeutung.

Problemstellung.

Müller hat das Problem des Gasaustausches in den Lungen erneut zur Diskussion gestellt (46). Während in den alten Arbeiten

das Studium der Gasspannungen in Alveolarluft und Lungenblut im Mittelpunkt des Interesses stand oder nur die Zeiten einiger Teilprozesse untersucht wurden, hat er den Faktor Zeit in den Vordergrund gestellt. Die Grundfrage lautet dann:

Ist es möglich, daß in der in den Lungen zur Verfügung stehenden Zeit das Blut allein durch Diffusion mit der erforderlichen Menge Sauerstoff beladen werden kann?

Die Abklärung dieses Problems zerfällt in zwei Hauptgebiete.

Einerseits müssen wir die Kontaktzeit des Blutes mit der Alveolarluft kennen. Zu diesem Zwecke ist es nötig, die Länge der die Alveolen umgebenden Lungenkapillaren und die Strömungsgeschwindigkeit in diesen Kapillaren zu messen. Die Arbeiten von Vogel (47) und Laszt (48) sind der Untersuchung der Kapillarströmungsgeschwindigkeit gewidmet.

Andererseits muß die zur Sättigung des Blutes mit Sauerstoff nötige Zeit bekannt sein. Von Interesse ist dabei die Gesamtzeit des Sauerstofftransportes in den Lungen.

Um die Grundlagen zum Studium der Gesamttransportzeit des Sauerstoffs zu schaffen, suchen wir vorerst in einfachen Modellversuchen die Oxydationszeiten in vitro und unter Betrachtung verschiedener Bedingungen zu messen.

Mehrere Arbeiten aus dem Physiologischen Institut der Universität Freiburg sind bereits dieser Aufgabe gewidmet.

Eine Arbeit von Manuel und Lambossy (49) erörtert die theoretischen Grundlagen der Diffusion im Hinblick auf die uns interessierende Diffusion von Gasen in Flüssigkeiten, besonders von Sauerstoff in Wasser und Hämoglobininlösungen.

Laszt (50) hat mittels der Ausstrichmethode dünne Schichten (10-50 μ) von Hämoglobininlösungen (bis 18 %) hergestellt und die Abhängigkeit der Oxydationszeiten von Konzentration, Schichtdicke und Sauerstoffdruck geprüft; ferner hat er den Einfluß der Salze, der Temperatur und des pH auf die Oxydationszeit untersucht.

Müller (51) und Pircher (52) haben mit anderer Methodik die Abhängigkeit der Oxydationszeiten von der Konzentration (bis

18%) und der Schichtdicke (50-1000 μ) geprüft; sie wiesen die Gültigkeit der Fickschen Diffusionsgesetze für kleine Hb-Konzentrationen nach und berechneten den Diffusionskoeffizienten des Sauerstoffs in Hämoglobininlösungen.

Aufgabe dieser Arbeit.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, folgende Punkte zu untersuchen:

1. Bestimmung der Abhängigkeit der Oxydationszeit von der Hämoglobinkonzentration bis 35 %.
2. Messung der Oxydationszeiten bei diesen Konzentrationen in Abhängigkeit von der Schichtdicke und damit Untersuchung der Gültigkeit der Diffusionsgesetze auch für höhere Konzentrationen.
3. Verlauf der Kurve des absoluten Viskositätskoeffizienten in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration für dieselben Konzentrationen.

Theoretische Grundlagen.

Vor bald 100 Jahren hat F i c k , in Analogie zu den von F o u r i e r bei der Wärmeleitung gefundenen Gesetzmäßigkeiten, für die Verbreitung eines Salzes im Lösungsmittel die nach ihm benannten Diffusionsgesetze aufgestellt (53). Eingehende Darstellungen der Diffusionsgleichungen finden sich bei J a c o b s (54), B a r r e r (55), D o b r o w s k y (56), H ö b e r (57) sowie W i l l i a m s und C a d y (58).

Bei der stationären Diffusion ist das örtliche Konzentrationsgefälle dc/dx von der Zeit unabhängig, also konstant; für diesen Fall gilt das 1. F i c k s c h e Gesetz:

$$M = D \cdot q \cdot \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

M = pro Zeiteinheit diffundierende Substanzmenge.

dc/dx = Konzentrationsgefälle.

D = Diffusionskoeffizient.

q = Querschnitt.

Wenn es sich um nichtstationäre Diffusion handelt, wenn also auch die zeitliche Änderung berücksichtigt werden soll, tritt das **2. Fick'sche Gesetz** in Kraft, dessen Ableitung aus dem 1. in der Arbeit von **Manuel und Lambosey** (l. c.) gegeben wird; dieses Gesetz lautet für die Diffusion in einer Richtung:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (2)$$

Die Diffusion von Salzen in ihrem Lösungsmittel wurde vielfach bearbeitet (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65). **Arrhenius** untersuchte den Einfluß fremder Teilchen auf die Diffusion (66).

Stefan wies die Gültigkeit der Diffusionsgesetze auch für Gase nach (67). **Graham** zeigte, daß die Diffusionsgeschwindigkeiten zweier Gase, die durch poröse Körper diffundieren, sich wie die Quadratwurzeln aus ihren Dichten verhalten (68). **Exner** untersuchte die relativen Diffusionsgeschwindigkeiten von Gasen in Seifenlamellen (69); er fand in Uebereinstimmung mit **Graham**, daß die Diffusionsgeschwindigkeiten sich wie $a/\sqrt{m}$ verhalten (a = Absorptionskoeffizient, m = Dichte des Gases). **Pranghe** bestätigte diese Befunde für Seifenlamellen, nicht aber für Lamellen aus Leinöl (70). **Hüfner** konnte bei seinen Versuchen über die Diffusion von Gasen in Wasser, das in den Hohlräumen des porösen Minerals Hydrophan festgehalten wurde, die Befunde von **Stefan** und **Exner** bestätigen; außerdem ermittelte er die absoluten Werte der Diffusion für einige Gase (71). **Carlson** (72) studierte im besondern die Diffusion des Sauerstoffs in Wasser, **Tammann** und **Jessen** berechneten die Diffusionskoeffizienten von Gasen, auch von Sauerstoff, in Wasser und zeigten deren Temperaturabhängigkeit (73).

Von der Messung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Diffusion handeln weiterhin Arbeiten von **Frank** (74) und **Sitte** (75).

Abegg und Bose untersuchten den Einfluß von Ionenzusätzen auf die Diffusionsgeschwindigkeit (76).

Wroblewski (77) fand für Kautschuk und Hagenbach (78) für 20 %ige Gelatine, daß das Exnersche Gesetz nur annähernd stimmte. Dumanski (79) studierte ebenfalls die Diffusion im kolloiden Medium, McBain und Tsun Hsien Liu (80) befaßten sich mit der Methodik und Theorie der Diffusion von Elektrolyten, Nichtelektrolyten und kolloiden Elektrolyten. Wichtige Arbeiten zur Diffusion der Kolloide stammen von Polson (81) und Svedberg (82).

Nernst (83) entwickelte eine Theorie der Diffusion, mit der sich Wiedeburg (84) kritisch auseinandersetzte. Auch Einstein (85) stellte eine Diffusionstheorie auf. Wilke und Strathmeyer (86) prüften den Einfluß von Erschütterungen und Temperatur auf die Diffusionsvorgänge; sie kamen zur Feststellung, daß Erschütterungen keinen Einfluß ausüben, während die Wirkung der Temperatur auf die Diffusion sehr groß ist; sie zeigten auch die Abhängigkeit der Diffusionskoeffizienten von der Konzentration.

Für uns kommt in Betracht jener spezielle Fall von Diffusion, wo eine Flüssigkeitsschicht von der Dicke d sowohl unten wie seitlich von undurchlässigen Wänden begrenzt ist und nur die Oberfläche frei ist. Ueber dieser Schicht befinde sich das Gas, hier also Sauerstoff, dessen Diffusion in die Flüssigkeit untersucht werden soll (Abb. 1).

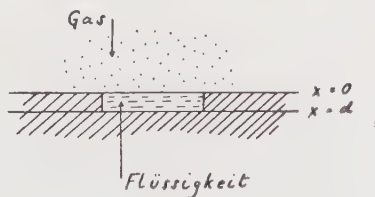


Abb. 1

Unser Ziel ist es, die Konzentration dieses Gases in der Flüssigkeitsschicht in irgendeiner Tiefe x und zu irgendeiner Zeit t zu bestimmen; es geht also um die Berechnung der Funktion:

$$c = f(x, t) = c(x, t) \quad (3)$$

Diese Aufgabe kann gelöst werden durch Integration der Differentialgleichung des 2. Fickschen Gesetzes unter bestimmten Grenz- und Anfangsbedingungen.

Als erste Grenzbedingung wird gefordert, daß die Flüssigkeitsoberfläche für jeden Zeitpunkt $t > 0$ gesättigt ist, dh. daß dort die Konzentration $c = 1$ herrscht; es wird also angenommen, daß die Oberfläche bei Berührung mit dem Gas augenblicklich die Konzentration erreicht, welche dem Partialdruck des Gases entspricht; formelmäßig heißt diese Bedingung:

$$c(0, t) = 1 \quad \text{für} \quad t > 0 \quad (4)$$

Die zweite Grenzbedingung sagt aus, daß das Konzentrationsgefälle auf dem Grunde der Flüssigkeitsschicht $= 0$ wird, dh. daß die Bodenfläche für das Gas undurchlässig ist; als Formel:

$$\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_{x=d} = 0 \quad \text{für} \quad t > 0 \quad (5)$$

Als Anfangsbedingung ergibt sich, daß zur Zeit $t = 0$ die ganze Flüssigkeitsschicht außer der Oberfläche die Konzentration $c = 0$ aufweist:

$$c(x, 0) = 0 \quad \text{für} \quad 0 < x \leq d \quad (6)$$

Der Gang dieser Integration unter den erwähnten Bedingungen ist in den Arbeiten von Müller und Pircher (l. c.) dargestellt. Man gelangt so zu folgender Schlußgleichung:

$$c(x, t) = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{2n+1} \sin \frac{\pi}{2d} (2n+1)x \cdot e^{-\frac{\pi^2}{4d^2} (2n+1)^2 Dt} \quad (7)$$

Unter der Voraussetzung, daß es sich bei der Absorption des Gases durch die Flüssigkeit um eine rein physikalische Absorption, die allein für die nachfolgende Diffusion ins Medium wirksam ist, handelt, können wir aus Gleichung (7) die Sättigungszeit t für die Stelle $x = d$ berechnen, wenn die Konzentration des Gases an jener Stelle und der Diffusionskoeffizient D für die betreffenden Verhältnisse bekannt sind.

Bei der Ueberlegung der Vorgänge bei der Diffusion des Sauerstoffs in unsern Hämoglobinlösungen sehen wir zunächst von den spezifischen Wirkungen des Hämoglobins dem Sauerstoff gegenüber ab und betrachten die Geschehnisse rein vom Standpunkt der physikalischen Prozesse aus.

Der Diffusionskoeffizient D kann auf verschiedene Arten definiert werden. Ganz allgemein kann er definiert werden als diejenige Gasmenge, die pro Zeiteinheit bei einem bestimmten Partialdruckgefälle durch eine bestimmte Fläche eines bestimmten Diffusionsmediums hindurchdiffundiert, vorausgesetzt, daß die Menge während der Zeit konstant bleibt. Er ist abhängig von der Temperatur. Ferner ist er eine Funktion der Konzentration des diffundierenden Körpers; wegen der geringen Löslichkeit der meisten Gase in Flüssigkeiten kann man diesen Umstand jedoch vernachlässigen. Unter der Bedingung rein physikalischer Prozesse ist D für eine bestimmte Temperatur eine Konstante (Diffusionskonstante). Für die Diffusion von Sauerstoff in Wasser werden in der Literatur (s. *Manuel und Lambossy*, l. c.) für eine Temperatur von 25°C und einen Druck von 760 mm Hg Werte von $1,52\text{--}3,00 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sec}$ angegeben. D drückt also das spezifische Diffusionsvermögen unter den gegebenen Bedingungen aus.

Die Konzentration des Sauerstoffs in Wasser läßt sich in Abhängigkeit von dessen Absorptionsfähigkeit ausdrücken durch folgende Formel nach dem Gesetz von *Henry - Dalton*:

$$[O_2] = \frac{a \cdot P_{O_2}}{760} \quad (8)$$

wobei a = Absorptionskoeffizient von Sauerstoff in Wasser.

In der von uns zur „Oxydation“ der Hämoglobinlösungen verwendeten Luft betrug die Sauerstoffkonzentration = 20,8 Vol%. Der Luftdruck war im Mittel 700 mm Hg. Die bei 25°C mit Wasserdampf gesättigte Luft wies eine Wasserdampfspannung von 24,5 mm Hg auf. Von den verbleibenden 675,5 mm Hg entfielen 20,8 % = 140 mm Hg auf den Partialdruck des Sauerstoffs.

Nach Grenzbedingung (4) muß in der Oberflächenschicht unserer Flüssigkeit dieselbe Konzentration und damit dieselbe Sauerstoffspannung herrschen.

Unter all diesen Bedingungen, also für Sauerstoff in Wasser bei 25° und 140 mm Hg Partialdruck, beträgt die absorbierte Gasmenge $a = 0,0052$ ccm Sauerstoff pro 1 ccm Wasser = 0,52 Vol%.

Eine Konzentration von $c = 1$ an der Stelle $x = d$ würde bedeuten, daß dort ebenfalls eine Sauerstoffkonzentration mit dem Partialdruck von 140 mm Hg herrschte, dh. der Diffusionsvorgang wäre damit zum Abschluß gekommen.

Wir maßen das Ansteigen der Sauerstoffkonzentration in unsern Hämoglobinschichten durch Registrierung der damit verbundenen Erhöhung der Lichtdurchlässigkeit der Schicht infolge der Umwandlung des Red-Hb in Oxy-Hb in einem bestimmten spektralen Bereich (Einzelheiten s. unten). Pircher (l. c.) hat nun experimentell nachgewiesen, daß dieser Vorgang der Lichtabsorptionsverminderung seinen Endwert erreicht, wenn der Sauerstoff an der Stelle $x = d$ eine Konzentration mit dem Partialdruck von 20 mm Hg erreicht hat. Wie sich aus Gleichung (7) berechnen läßt, beträgt dann die absorbierte Menge Sauerstoff a nicht 0,0052 ccm pro 1 ccm Wasser, sondern nur 44 % davon, nämlich 0,0023 ccm pro 1 ccm Wasser = 0,23 Vol%.

In bezug auf die Oxydationszeit t ergibt sich daraus folgendes. Wir können aus dem erwähnten Grunde nicht die Zeit messen, die verstreicht, bis an der Stelle $x = d$ die Konzentration $c = 1$ herrscht, sondern wir registrieren jenen Zeitpunkt, an dem an jener Stelle die Konzentration $c = 20/140 = 0,1428$ eingetreten ist. Zu diesem Zeitpunkt ist also an der Stelle $x = d$ noch lange nicht Sättigung aufgetreten.

Wir definieren damit als Oxydationszeit t jenen Zeitpunkt, an dem an der Stelle $x = d$ die Konzentration $c = 0,1428$ herrscht.

Wenn wir nun in Formel (7) $x = d$ und $c = 0,1428$ einsetzen und $\pi^2 \cdot D \cdot t/4d^2 = u$ setzen, erhalten wir:

$$0,1428 = 1 - \frac{4}{\pi} \left(e^{-u} - \frac{1}{3} e^{-9u} + \frac{1}{5} e^{-25u} \right) \quad \text{oder}$$

$$e^{-u} - \frac{1}{3} e^{-9u} + \frac{1}{5} e^{-25u} = (1 - 0,1428) \frac{\pi}{4} = 0,6732$$

Im Annäherungsverfahren erhält man durch Einsetzen und Probieren:

$$u = 0,384 \quad \text{und} \quad \frac{\pi^2 \cdot D \cdot t}{4 d^2} = 0,384 \quad (9)$$

Wenn wir den Wert für D, das ja für Wasser bei bestimmter Temperatur eine Konstante ist, einsetzen, können wir die Oxydationszeit t für eine bestimmte Schichtdicke d berechnen:

$$t = \frac{0,156 \cdot d^2}{D} \quad (10)$$

Anderseits kann bei experimenteller Ermittlung von t die Größe von D berechnet werden:

$$D = \frac{0,156 \cdot d^2}{t} \quad (11)$$

Weiter ergibt sich für konstantes D die wichtige Beziehung:

$$\frac{t}{d^2} = k \quad (12)$$

Diese Beziehungen gestatten uns also:

1. Berechnung der Oxydationszeit t bei bekanntem D.
2. Berechnung von D bei experimenteller Ermittlung von t.
3. Prüfung der Gültigkeit des Fick'schen Gesetzes durch Untersuchung der Beziehung (12).

Die Anwesenheit der Hämoglobins bringt nun gewisse Schwierigkeiten mit sich.

1. Bei Wasser hatten wir nur physikalische Absorption des Sauerstoffs gemäß seiner Absorptionsfähigkeit, die in seinem Absorptionskoeffizienten α zum Ausdruck kommt. Wie steht es nun bei Berücksichtigung der Anwesenheit des Hämoglobins?

Zur physikalischen Absorption kommt dann hinzu jene Menge Sauerstoff, welche vom Hämoglobin selber absorbiert wird. 1 g Hä-

moglobin nimmt bekanntlich 1,34 ccm Sauerstoff auf, sofern der Sättigungsschwellenwert des Partialdruckes in der Dissoziationskurve überschritten ist. Die Absorption durch das Hämoglobin beträgt dann:

$$\text{Menge } O_2 \text{ durch Hb absorbiert} = 1,34 \cdot c_{\text{Hb}}, \quad (13)$$

ausgedrückt in ccm Sauerstoff pro 100 ccm Lösung; c_{Hb} = Hb-Konzentration.

Die Schicht nimmt also infolge der Anwesenheit des Hämoglobins eine um einen bestimmten von der Konzentration des Hb abhängigen Faktor zu große Menge Sauerstoff auf.

Die Sauerstoffkapazität einer Hämoglobinlösung setzt sich infolgedessen aus 2 Anteilen zusammen:

- a) physikalisch absorbierter Sauerstoff, abhängig von a .
- b) chemisch durch das Hämoglobin aufgenommene Menge Sauerstoff.

Im Moment des registrierten Endpunktes der Sauerstoffbeladung im oben dargelegten Sinn beträgt die gesamte von der Schicht aufgenommene Menge Sauerstoff in ccm pro 100 ccm Flüssigkeit:

$$A = 0,23 \text{ Vol}\% + 1,34 \cdot c_{\text{Hb}}, \quad (14)$$

ausgedrückt in ccm Sauerstoff in 100 ccm Lösung.

Diffusionswirksam ist aber, das sei wiederholt, nur der physikalisch gelöste Sauerstoff. Gleichung (10), die nur gilt, wenn aller Sauerstoff physikalisch gelöst sei, erweist sich dann als Spezialfall einer allgemeineren Gleichung:

$$t = \frac{A}{a} \cdot \frac{0,156 \cdot d^2}{D} \quad (10a)$$

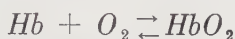
Im Falle von Gleichung (10) ist $A = a$.

Bei Anwesenheit von Hämoglobin wird also ein um den Faktor A/a größere Menge Sauerstoff absorbiert als der physikalischen Löslichkeit entspricht.

Nach Anbringen des Faktors A/a bleibt der Diffusionskoeffizient für verschiedene Hb-Konzentrationen eine Konstante D (Glei-

chung [10a]); bei weiterer Verwendung von Gleichung (10) wird der Koeffizient veränderlich und von der Konzentration abhängig; wir nennen ihn in diesem Falle D' ; mit zunehmender Konzentration nimmt er ab.

2. Die Einstellung des Gleichgewichts



braucht, wie jede chemische Reaktion, eine gewisse Zeit. Da diese Zeit nach Hartridge und Roughton (l. c.) jedoch sehr kurz ist, spielt sie gegenüber der sicher längeren Diffusionszeit des Sauerstoffs keine Rolle; denn bei heterogenen Reaktionen folgt der Gesamtprozeß der Zeit des langsamsten Teilprozesses.

3. Bei Zusatz eines weitem Stoffes nimmt die Löslichkeit des Sauerstoffs in Wasser ab. Diese Löslichkeitserniedrigung ist von der molaren Konzentration abhängig. Da es sich beim Hb jedoch um sehr große Teilchen handelt (Molekulargewicht um 67,000), ist dieser Effekt allerdings von nur sehr geringer Bedeutung, sodaß er auch bei hohen Hb-Konzentrationen vernachlässigt werden darf.

Aus Gleichung (10a) ergibt sich, daß t linear vom Absorptionsvermögen A und damit von der Hb-Konzentration abhängt. Pircher (l. c.) fand nun, daß bei einer Schichtdicke von 100μ die Sättigungszeit stärker ansteigt als es einem linearen Verlauf entspräche. Der Diffusionskoeffizient D wird infolgedessen mit zunehmender Hb-Konzentration kleiner. Pircher erklärt diese Erscheinung dadurch, daß mit Erhöhung der Hb-Konzentration nicht nur die Sauerstoffkapazität zunimmt, sondern auch der Raum des Dispersionsmittels Wasser sich verkleinert. Eine solche Hemmung der Diffusion wurde bereits bei Zusatz von Salzen zu Wasser nachgewiesen (Davis und Crandall, 87).

Müller und Pircher (l. c.) gelang es, die Gültigkeit des Fickschen Gesetzes für die Diffusion von Sauerstoff in Wasser (mit Hb von 0,03 % als Indikator) und in Hb-Lösungen geringer Konzentration bis herab zu einer Schichtdicke von 100μ nachzuweisen.

Laszt (l. c.) hingegen fand für denselben Konzentrationsbereich bei Schichtdicken von 10-50 μ eine Abweichung von diesem Gesetze; die Abhängigkeit zwischen Zeit und Schichtdicke war unter diesen Bedingungen linear.

Unsere Aufgabe bestand nun darin, zu untersuchen, ob die Diffusionsgesetze für die Diffusion des Sauerstoffs in Hb-Lösungen bis 35 % bei Schichtdicken von 100-500 μ gelten. Diese hohen Konzentrationen sind von besonderer Bedeutung, weil sie im Bereich der Hb-Konzentration in den Erythrocyten liegen.

Bereitung der Hämoglobinlösungen.

Wir verwendeten für unsere Versuche Schweine- und Rinderblut. Die Erythrocyten wurden abzentrifugiert und zweimal mit Ringerlösung gewaschen. Dann wurden sie möglichst vollständig von der überstehenden Flüssigkeit getrennt und mit hochgereinigtem, peroxydfreiem Aether hämolysiert. Durch erneutes Zentrifugieren wurde die Hb-Lösung von Stroma und Aether getrennt. Die letzten Reste des Aethers wurden im Vakuum extrahiert. Die auf diese Weise möglichst hoch konzentrierte Hb-Lösung wurde durch Watte filtriert.

Die mit dieser Methode erreichte brauchbare Höchstkonzentration an Hb betrug 35 %. Darüber wurde das Hb bereits gelartig. Die Verdünnungen wurden durch Zugabe von destilliertem Wasser hergestellt. Die Lösungen wurden immer streng im Eisschrank aufbewahrt und nicht länger als 4 Tage lang benützt.

Die Konzentration wurde mit dem Stufenphotometer von Pulfrich bestimmt.

Während die Blutkristalle schon vielfach untersucht worden waren (88, 89, 90), sind in der Literatur fast keine genaueren quantitativen Angaben über die Löslichkeit des Hb der verschiedenen Tiere unter bestimmten Bedingungen zu finden. Es wird meist nur angegeben, daß das Hb gewisser Tiere sehr leicht löslich und schwer kristallisierbar, dasjenige anderer Tiere schwer löslich und leicht

kristallisierbar ist (91, 92, 93, 94, 95, 96, 97). Das Hb von Schwein und Rind ist sehr gut wasserlöslich. Roughton z. B. arbeitete u. a. auch mit Konzentrationen von 30 % (l. c.).

Nach Millikan (l. c.) bestehen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Hb-Lösungen verschiedener Tiere bezüglich Reaktionsgeschwindigkeit, nach Laszt (l. c.) auch nicht in bezug auf die Oxydationszeit.

Methodik.

Der zur Durchführung des Gaswechsels verwendete Teil unserer Apparatur war identisch mit dem von Müller und Pircher entwickelten System (Abb. 2).

Die Kammer K besaß ein Volumen von etwa 200 ccm. Die den Kammerboden bildende Glasplatte GP trug die zu untersuchende Hämoglobinschicht S. An der Peripherie der Platte war ein Gummiring angebracht, um die Dichtigkeit der Kammer zu gewährleisten.

Auf diese Glasplatte wurde ein Metallring mit einem Innendurchmesser von etwa 4,4 cm aufgeklebt, der die gewünschte Schichtdicke aufwies. Fläche und Höhe dieses zylindrischen Raumes konnten gemessen werden; daraus wurde das zur Füllung notwendige Flüssigkeitsvolumen berechnet und mit einer Mikrobürette eingefüllt. Die Schicht wurde mittels einer Libelle, welche von unten direkt an die planparallele Glasplatte angelegt werden konnte, genau horizontal eingestellt.

An der Kammer wurden 2 diametral gegenüberliegende Öffnungen zur Ermöglichung des Gasaustausches angebracht. Vor diesen Löchern waren feine Drahtgitter montiert, um den Luftstrom zu bremsen und besser zu verteilen.

Die Reduktion geschah durch Zuleitung von käuflichem Stickstoff (99,9 %). Zur Entfernung etwa noch vorhandener Reste von Sauerstoff wurde der Stickstoff durch 3 Waschflaschen mit Natriumhydrosulfidlösung geleitet. Am Schluß durchperlte der Stickstoff noch KOH, um eventuell sich bildende H_2S zu absorbieren und dadurch am Zutritt zum Hämoglobin zu hindern.

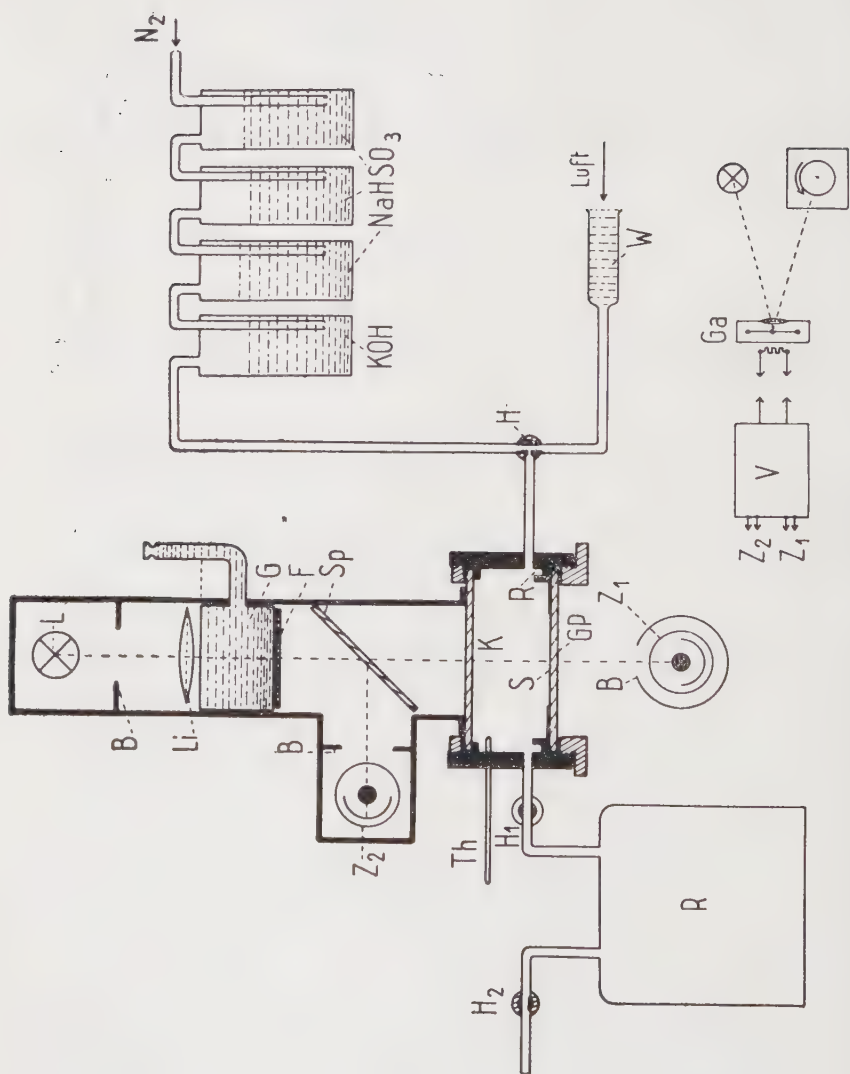


Abb. 2

Zur Einleitung der Oxydation wurde im Abführsystem der Kammer ein Unterdruck hergestellt (R) und das zuführende System im gewünschten Augenblick durch Betätigung eines weiten Dreiweghahnes H umgeschaltet. Durch den Unterdruck wurde Luft von außen in die Kammer eingesaugt. Um diese Luft zu befeuchten, wurde sie entweder aus einem Gasreservoir bezogen, das in seinem untern Teil Wasser enthielt, oder durch nasse Watte geleitet (W).

Die Verhütung der Austrocknung der Schichten stellte besonders bei hohen Hb-Konzentrationen und dünnen Schichten ein schwieriges Problem dar. Um eine möglichst weitgehende Wasserdampfbeladung der Atmosphäre zu erreichen, wurde außer der Durchleitung der Gase durch Flüssigkeit eine ringförmige Rinne R am Boden der Kammer mit Wasser gefüllt.

Wir haben mehrfach erwähnt, daß Diffusionsvorgänge stark temperaturabhängig sind. Die Temperaturkonstanz war daher ein wichtiges Anliegen. Wir verwendeten automatische Temperaturregulierung mittels eines Thermoregulators, der über ein Relai einen elektrischen Ofen bediente und eine konstante Erwärmung des ganzen Raumes gestattete. Eine Kontrolle war möglich durch ein direkt in die Gaskammer eingeführtes Thermometer Th. Meistens betrug die Temperatur praktisch genau 25° C; in nicht allzu häufigen Fällen betrugen maximale Abweichungen $\pm 0,5^\circ$.

Die Grundlage für die Registrierung der Oxydationsvorgänge bildete eine Methode, deren Prinzip K r a m e r (98) beschrieben hat.

Die Lichtabsorption des Oxy-Hb und Red-Hb unterscheiden sich voneinander in ganz bestimmter Weise. In gewissen Teilen des Spektrums (den langwelligen) hat Oxy-Hb eine geringere Lichtabsorption als Red-Hb. Dieser Unterschied in der Lichtabsorption wurde zur Registrierung der fortschreitenden Oxydation unserer Hb-Schichten ausgenützt.

Die Registrierung geschah auf photoelektrischem Wege. Zuerst versuchten wir ebenfalls die Verwendung von Selenperschichtphotozellen, die sich zur Messung relativ kurzer Zeiten (Größenordnung Sekunden und Minuten) gut bewährt hatten; P i r c h e r gibt als Maximum einer genügenden Konstanz 10 Minuten an (l. c.). Ihr großer Vorteil ist ihre bedeutende Empfindlichkeit und die

Einfachheit der Apparatur, kann doch der Photostrom über eine Kompensationsvorrichtung direkt (ohne Verstärkung) auf ein Saitengalvanometer geleitet werden. Für die Prüfung hoher Konzentrationen bei relativ dicken Schichten war jedoch eine weitgehende Stabilität der Nullage während Stunden erforderlich. Diesem Zwecke konnten die Sperrschichtphotozellen nicht mehr genügen. Die Ausarbeitung eines solchen stabilen Systems brauchte sehr lange Zeit und erforderte große Mühe. In der Literatur ließ sich für unser Ziel nichts Verwertbares finden. Nach langen Vorversuchen erwies sich schließlich eine **Kompensationsschaltung mit 2 Vakuumphotozellen** als brauchbar.

Als Lichtquelle L wurde eine Lampe von 35 W benützt. Sie wurde von Akkumulatoren mit einer Spannung von 24 V und einer Kapazität von 64 Ah gespeist. Das Licht dieser Lampe wurde durch eine Linse Li mit Focus von 5 cm zu einem parallelen Bündel gesammelt. Eine Blende B blendete die peripheren Lichtanteile ab. Eine unter 45° angebrachte Glasplatte Sp sorgte für die Verteilung des Lichtes auf die beiden Photozellen.

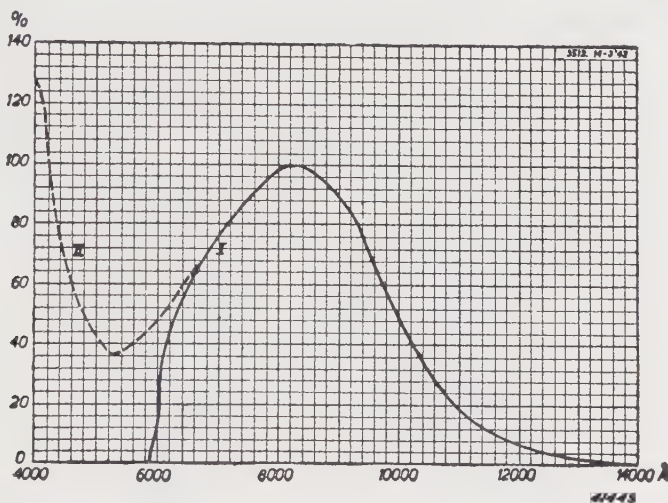
Wir verwendeten Vakuumphotozellen (Z_1 und Z_2) Philips „Minniwatt“ Type 3512 mit Caesiumkathode. Die Daten waren folgende (99):

Anodenspannung	100 V, max. 500 V.
Anodenstrom max.	5 μ A.
Kapazität Anode-Kathode	3 pF (1 pF = 10^{-12} F).
Empfindlichkeit	20 μ A/1m.

Die Speisung der beiden Photozellen wurde geliefert durch den Kathodenspannungsabfall in einem Widerstand von 5 k Ω , was ungefähr 50 V entsprach.

Eine weitere Schwierigkeit lag in der Ausfilterung des erforderlichen spektralen Bereiches. Die Unterschiede der Lichtabsorption zwischen Oxy-Hb und Red-Hb sind am größten und am leichtesten faßbar im Bereich von Rotorange. Die erwähnten Vakuumphotozellen werden in 2 Modifikationen hergestellt. Abb. 3 zeigt die spektralen Empfindlichkeitskurven. Sie zeigen eine breite Zone hoher Empfindlichkeit im Rot und Infrarot; außerdem sind sie äußerst empfindlich gegen die kurzwelligen Anteile des Spektrums

und können darum durch Aussetzung an das Tageslicht geschädigt werden. Aus diesem Grunde werden, wenn nichts weiter vermerkt wird, von der Fabrik immer Zellen mit einer Lackschicht auf der Röhrenhülle geliefert; diese Schicht absorbiert die kurzwelligen Strahlen vollständig. Unglücklicherweise fällt die Empfindlichkeit



Relative Empfindlichkeit als Funktion der Wellenlänge.
I. mit Lackschicht, II. ohne Lackschicht.
100% entsprechen einer Empfindlichkeit von $1070 \mu \text{ A/W}$.

Abb. 3

bei Anwesenheit dieser Lackschicht gerade in dem von uns gewünschten Bezirk von etwa $6000 \text{ \AA}$ auf Null ab. Aus diesem Grunde waren für uns nur Zellen ohne Lackschicht verwendbar, die zwar im erwähnten Gebiet ebenfalls ein Minimum aufweisen, aber doch noch einen genügenden Photostrom liefern.

Die spektrale Ausfilterung mußte um völlige Ausschaltung der die Zelle stark erregenden kurz- und langwelligen Anteile besorgt sein. Eine Kombination Orangefilter + Blaufilter aus Glas war unbrauchbar, weil noch zu viel Rot und wahrscheinlich auch Infrarot durchgelassen wurde. Die ideale Kombination wurde mit Orange-

filter aus Glas (F) – Blaufilter aus Kupfersulfatlösung mittlerer Konzentration (7,7 %) mit wenig Schwefelsäure (G) gefunden; hier wurde nur der gewünschte Bereich durchgelassen. Zugleich diente das Gefäß mit der Kupfersulfatlösung als Kühler für das Trägersystem und die unter der Lichtquelle liegenden Teile der Apparatur; trotz sehr starker Hitzentwicklung durch die Lampe erwies sich dieses Kühlsystem in bezug auf Gaskammer und Photozellen als vollständig.

Weil die Photoströme klein und das verwendete Galvanometer von geringer Empfindlichkeit waren, mußten die Photoströme verstärkt werden. Als Verstärker V verwendeten wir 2 Niederfrequenzpentoden Tung-Sol Type 38 mit folgenden Daten:

Heizspannung	6,3 V.
Stromstärke	0,3 A.
Anodenspannung	250 V.
Anodenstrom	22 mA.
Steuergitterspannung	—25 V.
Schirmgitterspannung	250 V.
Schirmgitterstrom	3,8 mA.
Innerer Widerstand	100,000 Ω .
Steilheit	1,2 mA/V.
Verstärkungsfaktor	120.

Abb. 4 zeigt das Schema der ganzen elektrischen Schaltung. Die Anordnung der Verstärker entsprach dem klassischen symmetrischen Typus, in dem man jedoch die Anodenbatterie, die eine Quelle gewisser Unstabilität ist, unterdrückt hat; sie wurde ersetzt durch einen Stabilisator Philips GM 4560 zur Stabilisation der Anodenströme der Verstärker.

Die Röhren Tung-Sol Type 38 wurden gewählt besonders in Rücksicht auf die Ausdehnung ihrer Gittercharakteristiken und ihrer Empfindlichkeit. Der Anodenstrom des Systems konnte in einem gewissen Maße modifiziert werden durch Regelung eines veränderlichen Widerstandes von 2 k Ω zwischen Kathode und Gitter, was die Wahl eines passenden Arbeitspunktes gestattete.

Die abgeschirmten Verbindungen, die von den Gittern zu den Zellen gingen, hatten geringe Verluste; ihre Kapazität war von der Größenordnung von nur 75 pF/m.

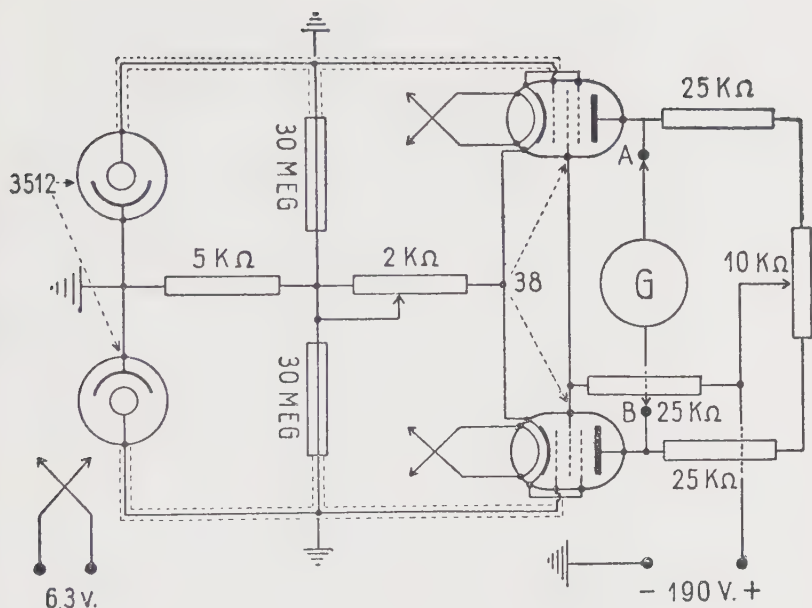


Abb. 4

Diese Anordnung drängte sich vor allem auf in Anbetracht der Schwierigkeiten, die sich aus der Verwendung einer ziemlich starken Lichtquelle ergaben; deren unvermeidliche Schwankungen durften die Messungen auch bei Versuchen langer Dauer nicht beeinflussen.

Die Spannungseinstellung des Stabilisators betrug bei unsern Versuchen 190 V, der gemessene Anodenstrom war um 6,3 mA. Dieser Elektronenstabilisator gewährleistet eine Stabilisierung von Strömen zwischen 0 und 100 mA.

Die beiden Ruheströme wurden vor Beginn der Reduktion mit einem Potentiometer von 10 k Ω Bereich vollständig auskompenziert. Dann wurde an der Kompensation nichts mehr geändert, so daß wiederum völlige Kompensation auf den Schluß der Oxydation erreicht wurde, was eine bessere Stabilität erbrachte.

Der bei der Oxydation auftretende Differenzstrom wurde von einem Galvanometer Ga registriert, das zwischen den beiden An-

den der Tung-Sol-Röhren an den Punkten A-B des Schemas angeschaltet wurde. Es handelte sich um ein Instrument von Järnhs El. A. B. (Stockholm). Die von uns gemessene Empfindlichkeit betrug 80 cm/mA bei einer Schirmdistanz von 120 cm.

Der Ausschlag des Galvanometers wurde von einem Kymographion des Stoppany-Galvanometers aufgenommen, das die Einspannung eines hochempfindlichen Filmpapierstreifens von 12 cm Breite (Tellko-Papier) gestattete. Um die sehr langen Kurven möglichst zusammenzudrängen, wurde die Drehgeschwindigkeit der Papierrolle sehr klein gewählt: die Geschwindigkeit konnte durch Aenderung des Widerstandes des Elektromotors reguliert werden.

Für die Zeitmarkierung gebrauchten wir einen elektrischen Zeitschreiber, der Kontakte je nach Wunsch in verschiedenen Zeitintervallen zwischen 1 und 30 sec auslöste.

Die Zeit, bis die Apparatur mit genügender Stabilität in verwendungsfähigem Zustande war, betrug jeweils mindestens 3 Stunden. Wir schalteten darum alles ein und begannen den ersten Versuch erst nach Ablauf dieser Zeit. Während dieser 3 Stunden zeigte das Galvanometer ein kontinuierliches, allmählich abnehmendes Ansteigen des Stromes.

Die Stabilität kann folgendermaßen charakterisiert werden:

Nach frischer Ladung der Batterien stieg der registrierende Lichtstrahl des Galvanometers im Leerversuch ohne Schicht bei einer Empfindlichkeit von zirka 2 cm für die Absorption einer Glasplatte von 3,7 mm Dicke in $2\frac{1}{2}$ Stunden um 2 mm im Sinne einer Lichtabsorptionsverminderung, mit einer Schicht von 300 μ Dicke und einer Hb-Konzentration von 25 % in 2 Stunden um 4 mm.

Nach einer langen Versuchsreihe, als die Batterien stark entladen waren, betrug das Absinken im Sinne einer Lichtabsorptionsvermehrung ohne Schicht in 2 Stunden 2 cm.

Die Amplitude spielte in unsern Versuchen keine Rolle. Dennoch sollen zur Charakterisierung der Empfindlichkeit einige Daten gegeben werden.

Zur Eichung benutzten wir ein oder mehrere Glasplatten von 3,6-3,8 mm Dicke.

Die Galvanometerausschläge betrugen ohne Shunt:

1 Glasplatte: 39 mm

2 Glasplatten: 73 mm

Mehr Glasplatten konnten ohne Shunt nicht geprüft werden, weil der Meßbereich überschritten wurde. — Mit stärkstem Shunt (also geringster Empfindlichkeit) fanden wir:

1 Glasplatte: 9 mm

2 Glasplatten: 18 mm

3 Glasplatten: 24,5 mm

4 Glasplatten: 30,5 mm

5 Glasplatten: 36,5 mm

6 Glasplatten: 42 mm

7 Glasplatten: 47 mm

Die Rückkehr zur Nullage war nicht vollständig, was für unsere Zwecke jedoch bedeutungslos war.

Durchführung der Versuche.

Die Glasplatte mit einer 11b-Lösung gewünschter Konzentration und Schichtdicke wurde in die Kammer eingeschraubt und mittels der Libelle horizontal gestellt. Je nach Konzentration und Schichtdicke wurde verschieden lang reduziert. Die Vollendung der Reduktion wurde mit dem Galvanometer kontrolliert. Dann wurde der Hahnen H_1 im abführenden Rohr geschlossen und Unterdruck hergestellt. Im gewünschten Zeitpunkt wurden gleichzeitig der Hahnen H_1 zum Unterdruckraum geöffnet und der Dreiweghahn H auf Luft umgestellt. Die folgende Oxydation wurde bis zur sicheren Einstellung des Endwertes kurvenmäßig aufgenommen.

Abb. 5 zeigt das Beispiel einer solchen Kurve. Dabei ist so gepolt worden, daß Ausschlag nach oben Lichtabsorptionsverminderung bedeutet.



Abb. 5

Fehlerquellen.

Bei unsern Versuchen mußten folgende Fehlermöglichkeiten überlegt werden.

1. Die Herstellung von Ringen bestimmter Dicke zur Aufnahme der Hb-Schichten war nicht einfach. Das gleichmäßige Aufkleben auf die Glasplatte war schwierig. Der Zuwachs der Schichtdicke durch den als Klebemittel verwendeten Cementit war nur schwer berechenbar. Mit zunehmendem Alter des Cementits änderte sich sicher auch die Dicke der Klebeschicht. Zugleich bestand die Gefahr, daß vertrocknete Cementitbröckel unter dem Ring herausfielen, sodaß in die Lücken Hb-Lösung unter den Ring eindringen konnte. Wenn aber die Ringdicke nicht genau der Dicke der Flüssigkeitsschicht entsprach, konnten am Rande Randmenisken mit Veränderung der Oberflächenverhältnisse auftreten, welche auch die Flüssigkeitsschichtdicke beeinflussen und unregelmäßig gestalten konnten.

2. Kleine Fehler konnten auftreten durch die Ungenauigkeit bei der Berechnung des Schichtvolumens und beim Einfüllen des berechneten Volumens mittels der Mikrobürette.

3. Bei dünnen Schichten und hohen Hb-Konzentrationen drohte während des Ausstreichens und besonders während der Versuchszeit, die sich über Stunden hinziehen konnte, die Austrocknung. Es war schwierig, den Einfluß der Austrocknung zu berechnen. Um einen Anhaltspunkt zu bekommen, haben wir einen Ver-

such unter extremen Bedingungen unternommen. Wir verwendeten dafür eine Konzentration von 36,5 % (die wir sonst nicht für Versuche gebrauchten, weil sie schon zu zähflüssig war), füllten sie in eine Schicht von 300 μ Dicke und reduzierten während 1 ½ Stunden. Makroskopisch war noch keine Austrocknung feststellbar. Der Gewichtsverlust der Hb-Schicht betrug 15 %; dies entspricht einer Verminderung der Schichtdicke von 300 auf 260 μ , andererseits aber einer Konzentrationserhöhung von 36,5 auf 43 %. Wenn man in unsern Kurven (s. später) für diese Werte extrapoliert, sieht man, daß sich die beiden Effekte bezüglich der Oxydationszeit weitgehend aufheben. Dies läßt sich auch vermuten, wenn man den Verlauf der Abhängigkeit der Oxydationszeit von Konzentration und Schichtdicke überlegt. Werte von Schichten, bei denen eine Austrocknung makroskopisch sichtbar war, wurden, wenn möglich, nicht verwertet. Auf Grund von experimentellen Vergleichen glauben wir, daß die makroskopisch sichtbare Austrocknung sich im Sinne einer Verkürzung der Oxydationszeit von schätzungsweise 25 % auswirkt.

4. Die Einstellung der Horizontalität der Schicht war nicht genauer, als es die Feststellung mit der Libelle erlaubte. Da die Libelle nur an der Unterseite der Glasplatte angelegt werden konnte, hing die genaue Einstellung von der exakten Planparallelität der Glasplatten ab.

5. Bei zu brüskem Gaswechsel bestand die Gefahr von Konvektionen in der Schicht, die sich im Sinne einer Verkürzung der Oxdationszeit auswirkten. Dieser Punkt war besonders bei dicken Schichten und kleinen Konzentrationen zu berücksichtigen. Diese Konvektionen konnten so stürmisch sein, daß die Lösung die Umgrenzung überschritt und daß Glasblasen auftraten. Wenn der Unterdruck groß und der Gaswechsel damit schroff war, trat auch regelmäßig bei Beginn des Galvanometerausschlages eine Zacke im Sinne einer Lichtdurchlässigkeitsverminderung auf, welche sicher ebenfalls auf solche Vorgänge in der Schicht hinwies; bei vorsichtigem Gaswechsel blieb diese Zacke aus. Wir wählten darum den Unterdruck nicht zu groß.

Es war auch wichtig, daß die Gaszuführungsröhren möglichst weit waren, weil sonst wegen der großen Geschwindigkeit der Gase beim Strömen in den engen Röhren Störungen im Gaswechsel mit Wirbelbildungen auftraten.

6. Auf die große Bedeutung der elektrischen Konstanz des Registriersystems für die Einstellung von asymptotischen Sättigungskurven haben wir schon hingewiesen. Es ist klar, daß Absinken der Nullage die Sättigungszeit verkürzt, Ansteigen sie verlängert. Eine Kontrolle war immer möglich, indem man die Horizontalität der Linie nach Erreichen des Endwertes nachprüfte. Dieser Fehler machte sich umso mehr bemerkbar, je länger und flacher die Kurven waren.

7. Die Ablesung des asymptotischen Endpunktes von Sättigungskurven ist nie frei von subjektivem Ermessen, besonders bei so langgedehnten Kurven. Um die Steilheit der Kurven zu erhöhen, erweiterten wir die Empfindlichkeit des Galvanometers weit über den Meßbereich des Kymographions hinaus und stellten den Lichtstrahl jeweils bei Ueberschreiten der Grenze wieder zurück. Durch Verlangsamung der Umdrehungsgeschwindigkeit des Kymographions suchten wir die Kurve möglichst zusammenzudrängen.

Trotz aller Bemühungen um die Verfeinerung der Apparatur mußten wir eine Streubreite der Einzelversuche von 30 % in Kauf nehmen. Wenn man die Kompliziertheit aller in Frage kommenden Vorgänge und die Länge der Zeiten in Betracht zieht, wird man sich darüber kaum verwundern. Man darf auch nicht vergessen, daß Hb-Lösungen an sich einen komplizierten Körper darstellen, an dem schon kleine Nuancen (geringe Verschiedenheiten in der Bereitung der Lösungen, mehr oder weniger weit gelungene Stromafreiheit, Alter usw.) einen Einfluß auf die Oxydationszeit haben könnten. Bezüglich des Alters stellte Laszt allerdings fest, daß der Einfluß auf die Oxydationszeit kaum merkbar ist bis zu einem Alter der Lösungen von 8 Tagen (l. c.), während Pircher fand, daß die Lösungen frisch sein sollten (l. c.). Bei unsern Versuchen muß man bedenken, daß eine Zusammendrängung einer Versuchsserie auf kurze Zeit in Anbetracht der langen Versuchsdauern ganz unmöglich war.

Für unsere Zwecke durften wir die genannten Streuungen in Kauf nehmen; denn wir überlegten folgendes:

a) Es kam uns weniger auf ganz genaue absolute Werte an als auf Vergleichswerte, die uns einen Ueberblick über die Größenordnungen gestatteten.

b) Wir führten in den wichtigen Serien immer mehrere Einzelversuche durch, von denen wir die nahe beieinander liegenden auslasen und den Mittelwert berechneten.

c) Die Unterschiede bei der Prüfung der Gültigkeit des Fick'schen Gesetzes, dh. bei der Frage, ob die Oxydationszeiten quadratisch oder linear von der Schichtdicke abhängen, sind so markant, daß solche Streuungen ein Urteil nicht verunmöglichen. Man denke bloß an die relative Progression der Länge der Oxydationszeiten bei quadratischem und linearem Verlauf; man hat für Schichtdicken von 100, 200, 300, 400 und 500 μ folgende Verhältnisse:

quadratisch:	1	:	4	:	9	:	16	:	25
linear:	1	:	2	:	3	:	4	:	5.

Das Nähere wird sich bei der Besprechung der Versuchsergebnisse zeigen.

Die Wirkung von Austrocknung und Konvektion kann die Resultate in bezug auf ihre Deutung nicht verfälschen. Bei den kritischen hohen Konzentrationen macht sich der Einfluß der Austrocknung besonders bei den **dünnen** Schichten geltend; die Oxydationszeit ist bei diesen also eher zu kurz. Die Konvektion stellt mit zunehmender Hb-Konzentration eine immer kleinere Gefahr dar.

Versuchsergebnisse.

Wir verwendeten, wie schon erwähnt, Schichtdicken von 100, 200, 300, 400 und 500 μ .

Unter „Grundeinheit“ der Oxydationszeit verstehen wir die nach dem quadratischen oder linearen Verlauf auf die Schichtdicke von 100 μ bezogenen Zeiten der andern Schichtdicken. Bei Gültig-

keit des Fick'schen Gesetzes muß sie bei Anwendung der quadratischen Proportionen für alle Schichtdicken einer jeden Konzentration eine Konstante sein.

I. Nachweis der Gültigkeit des Fick'schen Gesetzes für kleine Hämoglobinkonzentrationen.

Tabelle 1. 4,3 %, Rinderblut.

Schichtdicke in μ	Einzel- werte	Oxydationszeit in sec		Grundeinheit	$\frac{t}{d^2}$
		Max. Abweichung in %	Mittelwert		
100	25	29	27 = $1\frac{1}{2}'$	27	$2,7 \cdot 10^5$
	32				
	24				
200	105	6	105 = $1\frac{3}{4}'$	26	$2,6 \cdot 10^5$
	108				
	102				
300	200	26	231 = $4'$	26	$2,6 \cdot 10^5$
	261				
400	420	14,5	454 = $7\frac{1}{2}'$	28	$2,8 \cdot 10^5$
	432				
	477				
	486				
500	623	23	692 = $11\frac{1}{2}'$	28	$2,8 \cdot 10^5$
	672				
	780				

Tabelle 2. 5,7 %, Rinderblut.

Schichtdicke in μ	Einzel- werte	Oxydationszeit in sec		Grundeinheit	$\frac{t}{d^2}$
		Max. Abweichung in %	Mittelwert		
100	51	6	49 = $5\frac{5}{8}'$	49	$4,9 \cdot 10^5$
	48				
	48				
200	183	5	180 = $3'$	45	$4,5 \cdot 10^5$
	174				
	180				
	183				
300	378	13	405 = $6\frac{3}{4}'$	45	$4,5 \cdot 10^5$
	432				
400	831	13	780 = $13'$	49	$4,9 \cdot 10^5$
	729				
500	960	35	1167 = $19\frac{3}{4}'$	47	$4,7 \cdot 10^5$
	1374				

II. Prüfung der Gültigkeit des Fick'schen Gesetzes bei hohen Hämoglobinkonzentrationen.

Tabelle 3. 30 0/0, Schweineblut.

Schichtdicke in μ	Einzel- werte	Oxydationszeit in sec		Verhältnis der Oxyda- tionszeit	Grundeinheit	
		Max. Abweichung in 0/0	Mittel- wert		linear	quadratisch
100	900	4,5	880 = 14 $\frac{2}{3}$ '	1	880	880
	860					
200	1487	26	1709 = 28 $\frac{1}{2}$ '	2	855	427
	1930					
300	2690	—	2690 = 45'	3	897	300
400	3178	27,5	3684 = 61 $\frac{1}{2}$ '	4	921	230
	4190					

Tabelle 4. 35 0/0, Schweineblut.

100*	890	4	873 = 14 $\frac{1}{2}$ '	1	873	873
	855					
200	1867	10,5	1959 = 32 $\frac{2}{3}$ '	2 $\frac{1}{4}$	980	490
	2050					
300	2699	3	2740 = 45 $\frac{2}{3}$ '	3	913	304
	2780					
400	4000	14,5	4315 = 72'	5	1078	270
	4630					

* Dieser Wert ist sicher zu tief, da sich bei einer so hohen Konzentration in dieser dünnen Schicht eine gewisse Austrocknung praktisch nicht verhindern ließ.

Andere Werte zwischen diesen beiden Extremen nehmen eine Mittelstellung ein, dh. sie zeigen einen Uebergang von der quadratischen zur linearen Abhängigkeit. Sie sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Schichtdicke in μ	Oxydationszeit in sec		
	Einzelwerte	Max. Abw. in ‰	Mittelwert
10 ‰, Schweineblut.			
100	104	6,5	108 = 1 $\frac{4}{5}$ '
	111		
200	420	10	400 = 6 $\frac{2}{3}$ '
	380		
300	620	—	620 = 10 $\frac{1}{3}$ '

400	1380	18	1265 = 21'
	1150		
500	1870	10	1962 = 32 $\frac{2}{3}$ '
	2065		
	1950		

14 ‰, Schweineblut.

100	185	—	185 = 3'
200	500	—	500 = 8 $\frac{1}{3}$ '
300	1190	—	1190 = 20'
400	1770	—	1770 = 29 $\frac{1}{2}$ '
500	2900	—	2900 = 48 $\frac{1}{3}$ '

19 ‰, Rinderblut.

100	300	15	325 = 5 $\frac{1}{2}$ '
	350		
200	850	—	850 = 14'
300	1243	30	1492 = 25'
	1740		
400	2390	0	2390 = 40'
	2390		
500	3010	4	2955 = 49 $\frac{1}{4}$ '
	2900		

23,5 ‰, Schweineblut.

100	571	5	586 = 9 $\frac{3}{4}$ '
	600		
200	1020	—	1020 = 17'
300	1290	7	1290 = 21 $\frac{1}{2}$ '
	1380		
	1200		
400	2655	9	2780 = 46 $\frac{1}{3}$ '
	2905		
500	4060	17	4221 = 70 $\frac{1}{3}$ '
	4660		
	3942		

25 ‰, Schweineblut.

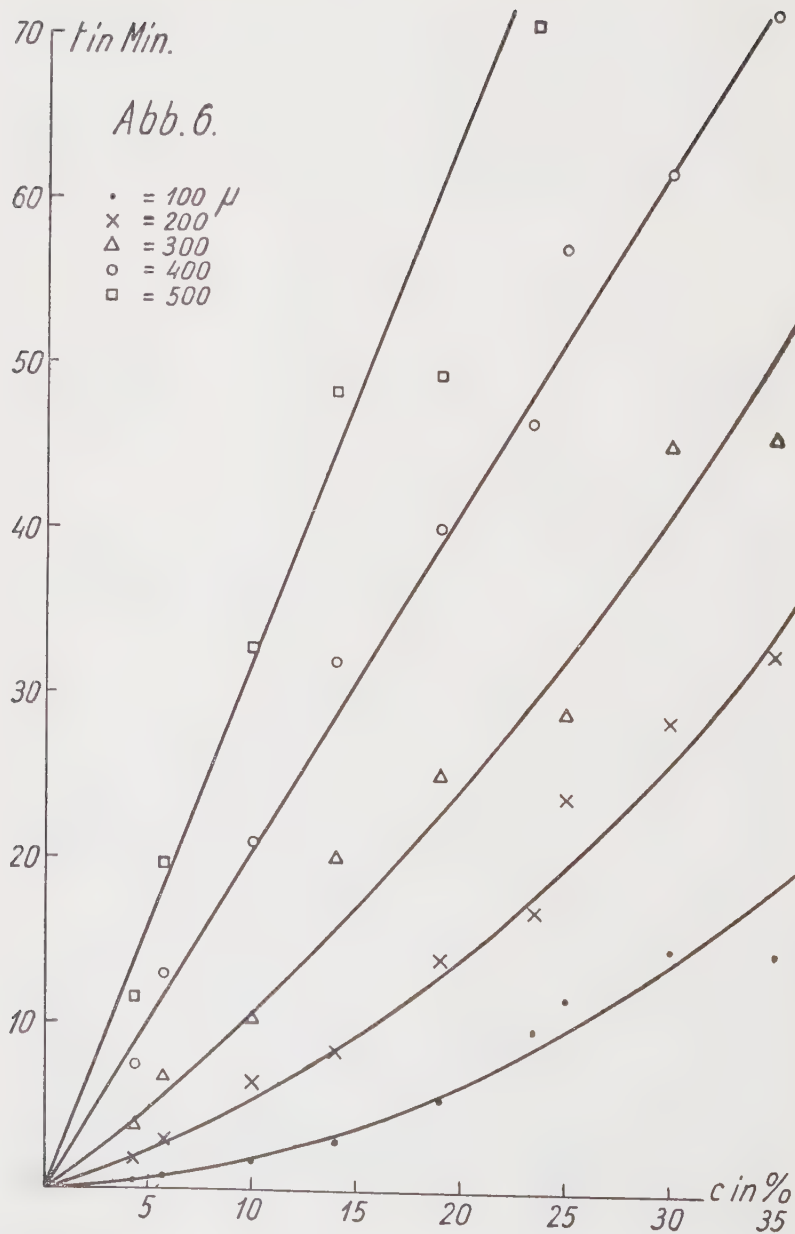
100	700	—	700 = 11 $\frac{2}{3}$ '
200	1420	—	1420 = 23 $\frac{2}{3}$ '
300	1720	—	1720 = 28 $\frac{2}{3}$ '
400	3410	—	3410 = 57'
500	4750	—	4750 = 79'

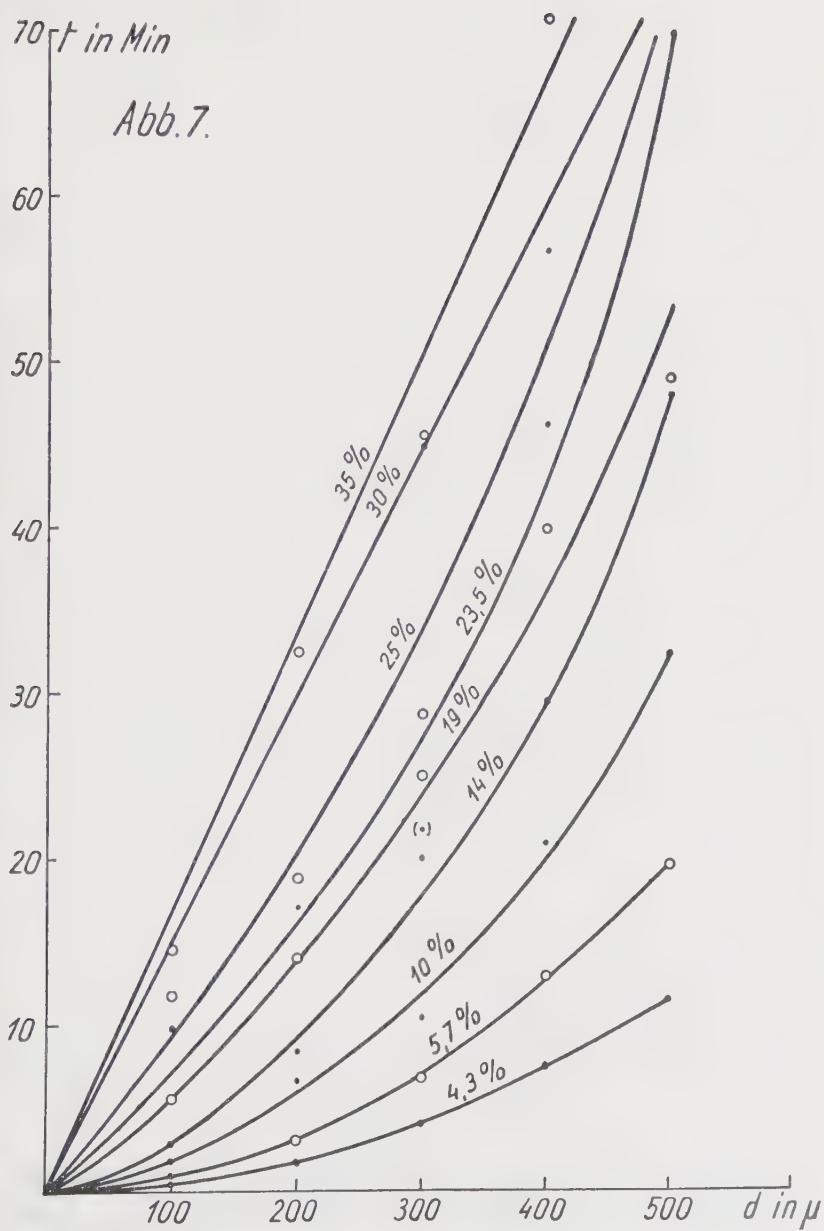
Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Abb. 6 und 7 wiedergegeben. Die Kurvenschar der Abb. 6 zeigt die Abhängigkeit der Oxydationszeiten von der Hb-Konzentration mit der Schichtdicke als Parameter. Die Darstellung von Abb. 7 veranschaulicht die Abhängigkeit dieser Zeiten von den Schichtdicken, wobei die Hb-Konzentration als Parameter erscheint.

Diskussion der Versuchsergebnisse.

Aus unsern Versuchen ergeben sich folgende wichtige Feststellungen:

1. Das Ficksche Gesetz konnte verifiziert werden bis zu einer Konzentration an Hb von etwa 8 %.
2. In Konzentrationsbereichen von 30-35 % sind die Oxydationszeiten in linearer Funktion abhängig von der Schichtdicke.
3. Im Gebiet zwischen 8 und 30 % zeigt diese Funktion eine mit der Konzentration ständig zunehmende Abweichung vom Diffusionsgesetz.
4. Pircher hat gezeigt, daß die Oxydationszeit nicht, wie es aus Gleichung (10a) theoretisch zu erwarten wäre, linear von der Hb-Konzentration abhängt, sondern daß die Kurve stärker ansteigt. Infolge der erwähnten Abweichung vom Fickschen Gesetz wird diese Abweichung von der Geraden in Abb. 6 mit zunehmender Schichtdicke immer geringer; die Kurven von 400 und 500 μ sind praktisch als Gerade zu betrachten.
5. Die absoluten Werte der Oxydationszeiten sind recht lang. Unsere Werte unterscheiden sich nicht wesentlich von den durch Pircher festgestellten. Laszt, der mit ganz anderer Methode und in Schichtdickenbereichen von 10-50 μ arbeitete, fand niedrigere Werte als diejenigen, die sich uns bei Extrapolation unserer Kurven ergaben; wenn man jedoch berücksichtigt, daß er bei 18° C arbeitete, wo die Dissoziationskurve ihren Endwert viel früher erreicht als bei 25°, fallen auch seine Werte in dieselbe Größenordnung.





Untersuchung der Viskosität.

Um einer Deutung unserer Befunde näher zu kommen, ist es wichtig, festzustellen, welchen Einfluß gewisse Faktoren eventuell auf die Diffusion ausüben könnten.

In der vorliegenden Arbeit soll der Verlauf der Viskositätskurve in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration untersucht werden.

Diese Untersuchung erfolgte nach der in unserm Institut üblichen und schon oft beschriebenen Methode (100).

Es wurde eine Glaskapillare von 15 cm Länge und 0,10052 cm Durchmesser verwendet. Die Temperatur betrug ebenfalls 25° C.

Wir berechneten den absoluten Viskositätskoeffizienten μ' nach der Poiseuilleschen Formel (101):

$$\mu' = \frac{g}{8\pi} \cdot \frac{q^2}{l} \cdot \frac{\rho^2 \cdot h \cdot t}{G} \quad (15)$$

q == Querschnitt

h == Druckhöhe

l == Länge

t == Zeit

ρ == Dichte

G == Gewicht

Obwohl diese Formel streng nur für homogene Flüssigkeiten gilt, kann sie nach Müller (102) auch für heterogene Flüssigkeiten angewendet werden, wenn die Konstante μ der homogenen Flüssigkeiten durch die Variable μ' der heterogenen Flüssigkeiten ersetzt wird.

Dieses μ' ist eine von der Temperatur, vom Durchmesser der Röhre und von der Geschwindigkeit abhängige Größe. Temperatur und Durchmesser waren in unsern Versuchen immer dieselben.

Wir prüften μ' bei zwei stets konstant gehaltenen Geschwindigkeiten. Diese Geschwindigkeiten betrugen:

$$\bar{v}_1 = 14,5 \text{ cm/sec,}$$

$$\bar{v}_2 = 23 \text{ cm/sec.}$$

Höhere Drucke als derjenige, welcher zur Herstellung der Geschwindigkeit von 23 cm/sec bei einer Hämoglobinkonzentration

von 34 % nötig war, konnten mit unserer Anordnung nicht erreicht werden.

Die Berechnung der Geschwindigkeit erfolgte nach der Formel:

$$\bar{v} = \frac{G}{t \cdot q \cdot s} = \text{mittlere Geschwindigkeit} \quad (16)$$

G = Gewicht der ausgeflossenen Flüssigkeit

t = Zeit

q = Querschnitt

s = spezifisches Gewicht der Flüssigkeit

S u t e r (103) untersuchte die Abhängigkeit des absoluten Viskositätskoeffizienten μ' von der Geschwindigkeit für Hämoglobinkonzentrationen zwischen 10,7 und 17,8 % bei einer Temperatur von 11,2-11,9° C in einer Kapillare von 0,0155 cm Durchmesser. Er fand eine Abnahme von μ' mit zunehmender Geschwindigkeit; während die Kurve bei kleinen Geschwindigkeiten stark fällt, nähert sie sich bei steigender Geschwindigkeit allmählich der Horizontalen; diese Annäherung an die Horizontale stellt sich um so früher ein, je kleiner die Hämoglobinkonzentration ist. Nach dem Verlauf dieser Kurven war anzunehmen, daß die Werte von μ' bei unsern Geschwindigkeiten wenigstens für niedrige Konzentrationen annähernd in den linearen, horizontalen Bereich fallen. Wir erstrebten diesen Bereich, weil sich kleine Abweichungen in der Geschwindigkeit dort auf den Wert von μ' viel weniger stark auswirkten als im steilen Anteil der Kurve.

Die wirksame mittlere Druckhöhe h ergab sich aus der folgenden Formel (104):

$$h = \frac{h_1 - h_2}{2,3 \cdot \log h_1 / h_2} \quad (17)$$

Die sogenannte H a g e n b a c h s c h e Korrektur hängt von der Beschaffenheit der Rohrmündung ab und berechnet sich nach der Formel:

$$h_H = k \cdot \bar{v}^2 / 2g \quad (18)$$

Für k werden verschiedene Werte angegeben, von Hagenbach selber 1,587; besser sind die Werte von Schiller = 2,16 und von

Boussinesq = 2,24; für unsere Verhältnisse ergab sich für die beiden Geschwindigkeiten:

14,5 cm/sec: $k=1,587$; $h_H=0,17$; $k=2,24$: $h_H=0,24$ cm.

23 cm/sec: $k=1,587$; $h_H=0,43$; $k=2,24$: $h_H=0,60$ cm.

Diese Werte sind von h abzuziehen. Diese Korrektur spielt für uns kaum eine Rolle, und zwar umso weniger, je höher die Hb-Konzentration, also h , ist.

Die Anlaufstrecke der laminären Strömung beträgt nach Schiller (105):

$$l = 0,029 \cdot R \cdot d \quad (19)$$

R = Reynoldssche Zahl

d = Durchmesser

Die Reynoldssche Zahl R berechnet sich nach der Formel (106):

$$R = \frac{\rho \cdot r \cdot \bar{v}}{\mu'} \quad (20)$$

ρ = Dichte

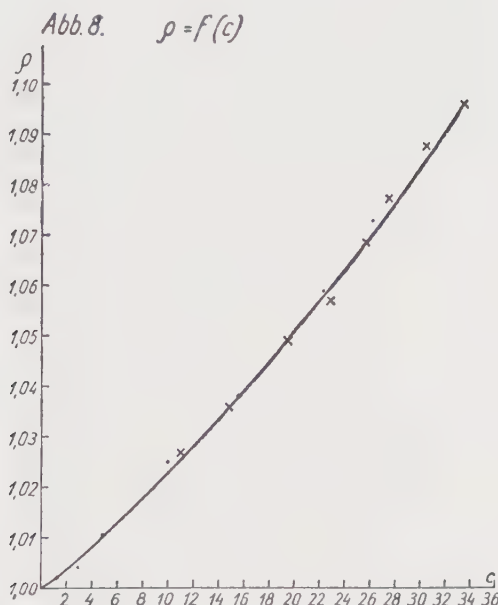
r = Radius

$\bar{v}$ = mittlere Geschwindigkeit

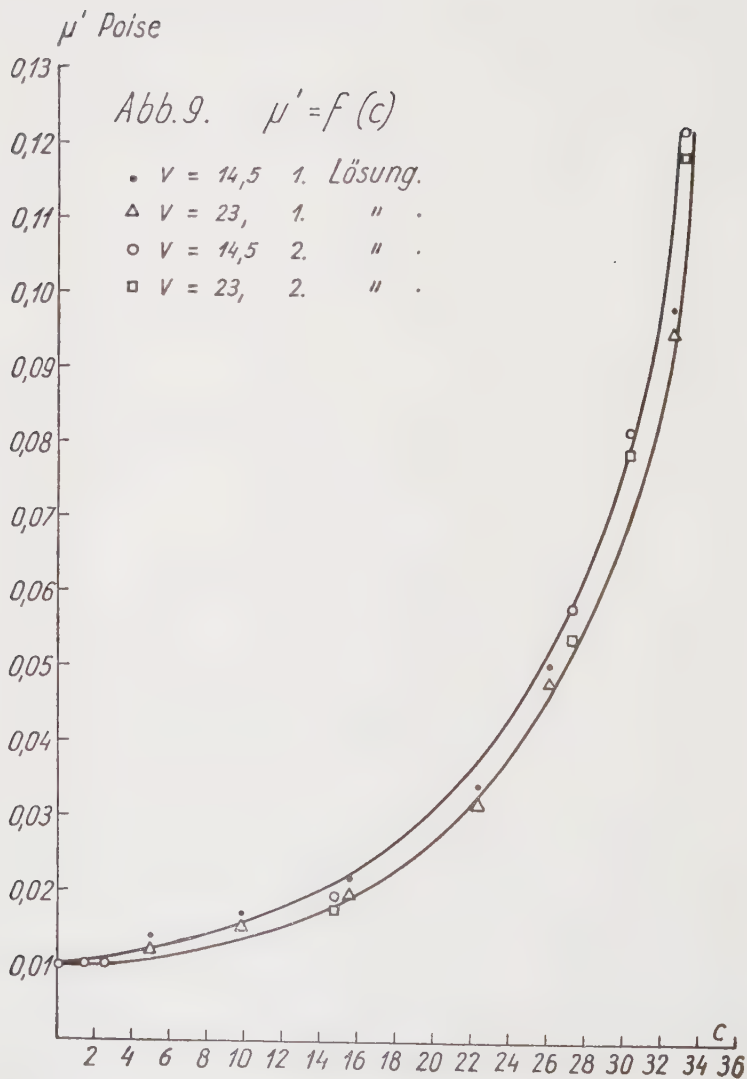
Laminärströmung ist dann vorhanden, wenn $R < R_k$ (l. c.); R_k ist die kritische Reynoldssche Zahl. Nach Schiller (107) ist R_k für homogene Flüssigkeiten = 1160. Bei unsern Lösungen handelt es sich jedoch um heterogene Flüssigkeiten. Für diese ist R_k kleiner, nämlich 700 (108). Bei Zahlenwerten von $R < 700$ liegt jedoch nicht laminäre Poiseuillesche Strömung mit Parabelprofil vor, sondern die sogenannte Newtonsche Strömung (l. c.). Für die Geschwindigkeit von 23 cm/sec ergibt sich ein Wert von $R = 115$, so daß wir uns also noch weit im Newtonschen Bereich befinden. Die Länge der Anlaufstrecke beträgt dann für diese Geschwindigkeit und für Wasser, wo sie am größten ist: $l = 0,334$ cm. Auch bei Annahme des Maximalwertes für Wasser ist die Anlaufstrecke im Verhältnis zur Rohrlänge also klein. Bei steigenden Hämoglobinkonzentrationen wird sie immer kleiner und kann in diesen Fällen erst recht vernachlässigt werden (l. c.).

Die Dichte der jeweiligen Hämoglobinlösungen wurde mit dem Pyknometer bestimmt. Die Abhängigkeit der Dichte von der Kon-

zentration geht aus Abb. 8 hervor. Die Abweichung von der Geraden erklärt sich durch die Volumkontraktion, die einen Dichtezuwachs zur Folge hat (l. c.).

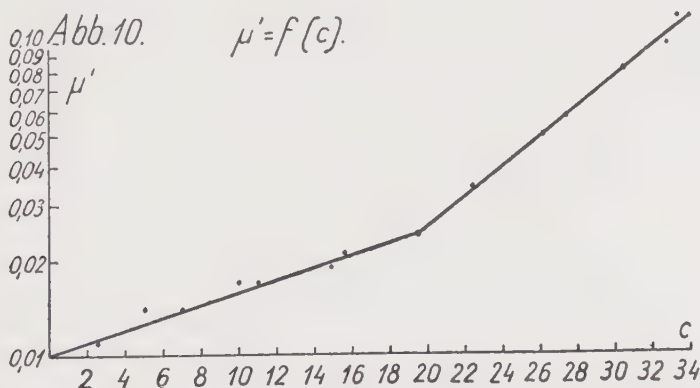


In Abb. 9 ist μ' in Poise in Abhängigkeit von der Konzentration aufgetragen. Die Kurven gleichen qualitativ den für zahlreiche andere Kolloide gefundenen Konzentrationsabhängigkeiten (l. c.). Die beiden Kurven liegen sehr nahe beieinander, weil in den Bereichen der zwei betrachteten Geschwindigkeiten die Kurven der Abhängigkeit von μ' von der Geschwindigkeit sich schon stark der Horizontalen nähern, besonders für niedrige Konzentrationen; dementsprechend fallen die beiden Werte von μ' bei kleinen Konzentrationen praktisch zusammen. Im übrigen ist der Wert von μ' bei kleinerer Geschwindigkeit höher, wie wir schon oben erwähnt haben und wie dies schon lange bekannt ist (109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116).



In Abb. 10 ist dasselbe auf halblogarithmisches Papier eingetragen.

Bei Betrachtung der beiden Kurven stellen wir folgendes fest. Der Bereich der linearen Proportionalität ist sehr klein, er dürfte nur bis etwa 4 % reichen. Anschließend folgt der exponentielle Bereich bis etwa 19 %. Dort befindet sich ein Knick. Nachher steigt die Viskosität viel stärker an, wobei bei halblogarithmischer Auftragung wieder eine Gerade entsteht, die jedoch eine größere Steigung aufweist; es handelt sich also wieder um Exponentialität. Dieses Verhalten wurde auch bei andern heterogenen Flüssigkeiten und bei Suspensionen gefunden (l. c.).



Man hat versucht, diesen Kurvenverlauf formelmäßig festzuhalten. Bis jetzt wurde jedoch keine vollständig befriedigende allgemeingültige Formel gefunden.

Für die Linearität im Bereiche kleiner Konzentrationen gilt die Gleichung der Geraden:

$$\mu'_{\text{relativ}} = 1 + a c \quad (21)$$

oder für μ' absolut:

$$\mu' = \mu (1 + a c) \quad (22)$$

Der Koeffizient a ist verschieden je nach den untersuchten Stoffen und den Bedingungen.

Für seine Randbedingungen fand Einstein (117):

$$\mu' = \mu \left(1 + 2,5 \frac{v}{V} \right) \quad (23)$$

v == Volumen der Teilchen

V == Gesamtvolumen

Bei steigenden Konzentrationen stellen sich Abweichungen von der Geraden im Sinne eines stärkern Ansteigens der Viskosität umso eher und stärker ein, je höhermolekular der betreffende Stoff ist.

Zur Ausdehnung der Einsteinschen Gleichung auf höhere Konzentrationen schlug Smoluchowski eine Erweiterung dieser Gleichung vor (118, 119).

Zur Erfassung auch noch höherer Konzentrationen wurden später kompliziertere Formeln von Fikentscher (120) und Bungenberg de Jong, Kruyt und Lens (l.c.) vorge schlagen.

Gebräuchlicher wurde die empirische Formel von Svante Arrhenius (121, 122):

$$\mu_c = \mu_o \cdot e^{kc} \quad (24)$$

μ_c == Viskosität der Lösung mit Konzentration c

μ_o == Viskosität des reinen Lösungsmittels

Mit dieser Formel kann sowohl der Bereich der Kurve vor wie nach dem erwähnten Knick erfaßt werden, weil es sich in beiden Fällen um eine exponentielle Funktion handelt; nur die Konstante k ist in den beiden Bereichen verschieden.

Ergebnis der Viskositätsversuche.

Das Verhalten der Viskosität von Hämoglobinlösungen mit Konzentrationen bis 34 % gleicht demjenigen anderer Kolloide.

Die Resultate des Studiums der Viskosität liefern keine wesentlichen Gesichtspunkte zur Aufklärung der bisher gefundenen Besonderheiten der Diffusion des Sauerstoffs in Hämoglobinlösungen.

Zusammenfassung.

In einem geschichtlichen Ueberblick wird die wichtigste Literatur zur Frage des Gasaustausches in den Lungen und zum Problem der Diffusion aufgeführt.

Müller hat dieses Problem erneut zur Diskussion gestellt. Er hat den Faktor Zeit in den Vordergrund gerückt und die Grundfrage folgendermaßen formuliert: Ist es möglich, daß in der in den Lungen zur Verfügung stehenden Zeit das Blut allein durch Diffusion mit der erforderlichen Menge Sauerstoff beladen werden kann?

In einfachen Modellversuchen sollen zunächst die Grundlagen zur Abklärung dieser Frage gelegt werden.

Ausgehend von den Fickschen Diffusionsgesetzen erfolgt die theoretische Behandlung jenes speziellen Falles, wo die Diffusion von Sauerstoff in eine unten und seitlich begrenzte Schicht einer Hämoglobinlösung stattfindet.

Nachdem Müller, Laszt und Pircher die Gültigkeit der Diffusionsgesetze für Hämoglobinkonzentrationen bis 18 % in verschiedenen Schichtdicken (10-1000 μ) experimentell untersucht hatten, sollte dasselbe auch bis zu Hämoglobinkonzentrationen von 35 % geschehen; diese hohen Konzentrationen sind von Wichtigkeit, weil sie der Hämoglobinkonzentration in den Erythrocyten entsprechen.

Die Prüfung der Gültigkeit der Fickschen Gesetze erfolgt durch Untersuchung der daraus hervorgehenden Beziehung:

$$t/d^2 = k, \quad \text{für } D = \text{konstant.}$$

Die photoelektrisch gemessene Oxydationszeit wird definiert als jener Zeitpunkt, an dem zuunterst in der Schicht die Sauerstoffkonzentration = 0,1428 herrscht. Bei hohen Hämoglobinkonzentrationen geht diese Zeit bis in die Größenordnung von Stunden.

Es wird eine Methode mit Kompensationsschaltung von zwei Vakuumphotozellen beschrieben, welche eine weitgehende Stabilität der Nullage über Stunden gewährleistet.

Das Ficksche Gesetz konnte verifiziert werden bis zu einer Hämoglobinkonzentration von etwa 8 %. Bei höhern Konzentrationen zeigte sich eine zunehmende Abweichung. Bei 30 % und

darüber stellte sich eine lineare Abhängigkeit der Oxydationszeit von der Schichtdicke ein anstelle der vom Gesetz zu fordernden quadratischen Funktion.

Es bleibt Ziel weiterer Untersuchungen, dieses abweichende Verhalten hochkonzentrierter Hämoglobinlösungen abzuklären.

In einem Anhang wird das Verhalten der Viskosität dieser Hämoglobinlösungen geprüft. Es ergeben sich daraus keine wesentlichen Gesichtspunkte zur Abklärung unserer Frage.

Literatur.

1. Müller, J. J.: Arb. a. d. physiol. Inst. zu Leipzig 4, 37 (1870).
2. Strassburg, G.: Pflügers Arch. 6, 64 (1872).
3. Wolffberg, S.: Pflügers Arch. 4, 465 (1871); 6, 23 (1872).
4. Nussbaum, M.: Pflügers Arch. 7, 296 (1873).
5. Bohr, Ch.: Skand. Arch. f. Physiol. 2, 236 (1891); 3, 47 (1892).
Bohr, Ch., und Torup, S.: Skand. Arch. f. Physiol. 3, 69 (1892).
Bohr, Ch.: Skand. Arch. f. Physiol. 3, 76 (1892); 3, 101 (1892); 22, 221 (1909).
Ann. d. Phys. u. Chem. N. F. 68, 500 (1899).
Nagels Hdb. d. Physiol. d. Menschen 1, 54 (1909).
6. Haldane, J., und Smith, J. L.: J. Physiol. 20, 497 (1896); 22, 231 (1897/98).
7. Fredericq, L.: Zentralbl. f. Physiol. 7, 33 (1893);
Arch. de biol. 14, 109 (1896);
Arch. int. de physiol. 10, 391 (1910/11).
8. Weisgerber, G.: Arch. de biol. 14, 441 (1896).
9. Osborne, W. A.: Brit. Med. J. 1579 (1907).
10. Loewy, A.: Oppenheimers Hdb. d. Biochemie d. Menschen und d. Tiere 4/1, 10 (1910).
11. Hüfner, G.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 21, 122 (1897).
12. Zuntz, N., und Loewy, A.: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 28, 182 (1904).
13. Gréhan, N.: Arch. de physiol. (5), 10, 315 (1898).
14. Haldane, J. S.: J. Physiol. 25, 225 (1900).
15. O'Brien, H. R., und Parker, W. L.: J. Biol. Chem. 50, 239 (1922).
16. Krogh, A.: Skand. Arch. f. Physiol. 20, 259 und 279 (1907/08); 23, 193 u. 200 u. 217 u. 224 u. 248 (1909/10).
Krogh, A., und Krogh, M.: Skand. Arch. f. Physiol. 23, 178 u. 236 (1909/10).
Krogh, M.: J. Physiol. 49, 271 (1914/15).

- Krogh, A.: J. Physiol. 52, 391 u. 409 (1918/19).
17. Haldane, J. S., und Douglas, C. G.: J. Physiol. 44, 305 (1912).
Haldane, J. S., Douglas, C. G., Henderson, Y., und Schneider, E. C.: Phil. Transact. London B 203, 222 (1913).
 18. Hartridge, H.: J. Physiol. 45, 170 (1912).
 19. Barcroft, J., Cooke, A., Hartridge, H., Parsons, T. R., und Parsons, W.: J. Physiol. 53, 450 (1919/20).
 20. Greene, C. W., und Greene, C. H.: J. Biol. Chem. 52, 137 (1922).
 21. Haldane, J. S.: Respiration, New Haven (1922).
 22. Barcroft, J., und Mitarbeiter: Phil. Transact. London B 211, 363 (1923).
 23. Liljestrand, G.: Hdb. d. norm. u. path. Physiol. 2, 190 (1925).
 24. Murray, C. D., und Morgan, W. O. P.: J. Biol. Chem. 65, 419 (1925).
 25. Hill, A. V.: Proc. Roy. Soc. B 104, 39 (1929).
 26. Kramer, K., und Sarre, H.: Zschr. f. Biol. 96, 76 u. 89 u. 101 u. 352 (1935); 97, 329 (1936).
 27. Benzinger, Th.: Ergeb. d. Physiol. 40, 1 (1938).
 28. Luft, U. C.: Ergeb. d. Physiol. 44, 256 (1941).
 29. Opitz, E.: Ergeb. d. Physiol. 44, 315 (1941).
 30. Hartridge, H., und Roughton, F. J. W.: Proc. Roy. Soc. A 104, 376 u. 395 (1923); 107, 654 (1925); B 94, 336 (1923), J. Physiol. 62, 232 (1926/27).
 31. Millikan, G. A.: J. Physiol. 79, 158 (1933).
 32. Barcroft, J., und Hill, A.: J. Physiol. 39, 411 (1910).
Barcroft, J.: The respiratory function of the blood. Cambridge University Press (1914). — Deutsche Uebersetzung: Die Atmungsfunktion des Blutes. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und Tiere, 18. Bd. Verlag Julius Springer, Berlin (1929).
 33. Mathison, G. C.: J. Physiol. 43, 347 (1911/12).
 34. Oinuma, S.: J. Physiol. 43, 364 (1911/12).
 35. Kato, T.: J. Physiol. 50, 37 (1915/16).
 36. Koehler, A. E.: J. Biol. Chem. 58, 813 (1923/24).
 37. McEllroy, W. S., und Guthrie, C. C.: J. Biol. Chem. 74, XXXV (1927).
 38. Luckner, H.: Pflügers Arch. 241, 753 (1939).
 39. Rein, H.: Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939/45. Bd. 58, Physiologie, Teil II, Vegetative Physiologie. Dieterichsche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden (1948).
 40. Roughton, F. J. W., und Kendrew, J. C.: Haemoglobin. Barcroft Memorial Conference. Butterworth, London (1949).
 41. Dirken, M. N. J., und Mook, H. W.: J. Physiol. 73, 349 (1931).
 42. Roughton, F. J. W.: Proc. Roy. Soc. B 111, 1 (1932).
 43. Gellhorn, E.: Das Permeabilitätsproblem. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und Tiere, 16. Bd. Verlag Julius Springer, Berlin (1929).

44. Ponder, E.: The mammalian red cell and the properties of haemolytic systems. *Protoplasma-Monographien*, 6. Bd. Verlag Gebrüder Bornträger, Berlin (1934).
45. Wilbrandt, W.: *Ergeb. d. Physiol.* **40**, 204 (1938).
46. Müller, A.: *Helv. Physiol. Acta* **3**, 203 (1945).
47. Vogel, H.: *Helv. Physiol. Acta* **5**, 105 (1947).
48. Laszt, L.: *Helv. Physiol. Acta* **7**, 197 (1949).
49. Manuel, G., und Lambossy, P.: *Helv. Physiol. Acta* **3**, 269 (1945).
50. Laszt, L.: *Helv. Physiol. Acta* **3**, 291 (1945).
51. Müller, A.: *Helv. Physiol. Acta* **6**, 21 (1948).
52. Pircher, L.: *Diss. Freiburg* (1947).
53. Fick, A.: *Pogg. Ann.* **94**, 59 (1855).
54. Jacobs, M. H.: *Ergeb. d. Biol.* **12**, 1 (1935).
55. Barrer, R. M.: *Diffusion in and through solids*. Cambridge (1941).
56. Dobrowsky, A.: *Koll. Zschr.* **104**, 87 (1943); **105**, 56 u. 149 (1943); **109**, 137 (1944); **110**, 34 (1945).
57. Höber, R.: *Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe*. Verlag Stämpfli & Cie., Bern (1947).
58. Williams, J. W., und Cady, L. C.: *Chem. Rev.* **14**, 171 (1934).
59. Scheffer, J. D. R.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **2**, 390 (1888).
60. Graham, J. C.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **50**, 257 (1905).
61. Oeholm, L. W.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **50**, 309 (1905).
62. Haskell, R.: *Physic. Rev.* **27**, 145 (1908).
63. Cohen, E., und Bruins, H. R.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **103**, 349 (1923).
64. McBain, J. W., und Dawson, Ch. R.: *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 52 (1934).
65. Vinograd, J. R., und McBain, J. W.: *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 2008 (1941).
66. Arrhenius, S.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **10**, 51 (1892).
67. Stefan, J.: *Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. zu Wien (II. Kl.)* **77**, 371 (1879).
68. Graham, T.: *Phil. Transact. London B* **151**, 183 (1861).
69. Exner, F.: *Pogg. Ann.* **155**, 321 u. 443 (1875).
70. Pranghe, J.: *Diss., Beibl. z. d. Ann. f. Phys. u. Chem.* **2**, 202 (1878).
71. Hüfner, G.: *Ann. d. Phys. u. Chem. N. F.* **60**, 134 (1897).
72. Carlson, T.: *J. Am. Chem. Soc.* **33**, 1027 (1911).
73. Tammann, G., und Jessen, V.: *Zschr. f. anorg. u. allg. Chem.* **179**, 125 (1929).
74. Frank, Ph.: *Physikal. Zschr.* **19**, 516 (1918).
75. Sitte, K.: *Physikal. Zschr.* **32**, 410 (1931).
76. Abegg, R., und Bose, E.: *Zschr. f. physikal. Chem.* **30**, 545 (1899).
77. Wróblewski, S. v.: *Wiedemanns Ann.* **2**, 481 (1877).
78. Hagenbach, A.: *Ann. d. Phys. u. Chem. N. F.* **65**, 673 (1898).
79. Dumanski, A.: *Koll. Zschr.* **3**, 210 (1908).
80. McBain, J. W., und Tsun Hsien Liu: *J. Am. Chem. Soc.* **53**, 59 (1931).
81. Polson, A.: *Koll. Zschr.* **83**, 172 (1938).

82. Svedberg, T.: Koll. Zschr. 85, 119 (1938).
83. Nernst, W.: Zschr. f. physikal. Chem. 2, 613 (1888).
84. Wiedeburg, O.: Zschr. f. physikal. Chem. 9, 143 (1892); 10, 509 (1892); 30, 586 (1899).
85. Einstein, A.: Ann. d. Phys. 17, 549 (1905).
86. Wilke, E., und Strathmeyer, W.: Zschr. f. Phys. 40, 309 (1926).
87. Davis, H. S., und Crandall, G. S.: J. Am. Chem. Soc. 52, 3757 u. 3769 (1930).
88. Bojanowski, C.: Zschr. f. wiss. Zool. 12, 312 (1862).
89. Preyer, W.: Die Blutkristalle. Jena (1871).
90. Möllenhoff, E.: Zschr. f. Biol. 79, 93 (1923).
91. Abderhalden, E.: Zschr. f. physiol. Chem. 25, 65 (1898).
92. Bürker, K.: Hdb. d. physiol. Meth. 2/1, 68 (1911).
93. Bürker, K.: Pflügers Arch. 167, 143 (1917).
94. Kuhl, P.: Pflügers Arch. 176, 263 (1919).
95. Dudley, S. F., und Evans, Ch. A. L.: Biochem. J. 15, 487 (1921).
96. Welsch, W.: Pflügers Arch. 198, 37 (1923).
97. Schulz, F. N., und Krüger, F. v.: Hdb. d. vergl. Physiol. 1/1, 1111 (1925).
98. Kramer, K.: Abderhaldens Hdb. d. biol. Arb.-Meth. Abt. V, Teil 3. 1085.
99. Philips-Prospekt „Miniwatt“-Röhren, Bl. H-1 und H-3.
100. Müller, A.: Abhandlungen zur Mechanik der Flüssigkeiten mit besonderer Berücksichtigung der Hämodynamik. Strömen in Röhren. Faszikel I: Die Newtonsche Strömung. Verlag Universitätsbuchhandlung Freiburg (Schweiz) und Leipzig (1936).
101. Poiseuille, J. L. M.: Compt. rend. 11, 961 und 12, 112 (1841).
102. Müller, A.: Helv. Physiol. Acta 6, 181 (1948).
103. Suter, H.: Verh. Ver. Schweiz. Physiol. Januar (1942).
104. Philipoff, W.: Viskosität der Kolloide. Hdb. d. Koll. Wiss. in Einzeldarstellungen, Bd. IX. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig (1942).
105. Schiller, L.: Hdb. d. Exper. Phys. Bd. IV. 2. Leipzig (1932).
106. Reynolds, O.: Phil. Transact. London 174, 975 (1883).
107. Schiller, L.: Forsch. Ing.-Wesen 248 (1922).
108. Müller, A.: Arch. f. Kreislaufforsch. 4, 105 (1939); 8, 245 (1941); 10, 326 (1942).
109. Hess, W. R.: Zschr. klin. Med. 71, 421 (1910).
110. Hatschek, E.: Viskosität der Flüssigkeiten. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig (1929).
111. Heinrich, P.: Bull. Soc. Frib. Sciences nat. 37, 183 (1945).
112. Kucharski, W.: Samml. wiss. Arb. d. i. d. Schweiz int. Polen 1, 4 (1943);
113. Suter, H.: Arch. f. Kreislaufforsch. 8, 283 (1941).
114. Kümin, K.: Diss. Freiburg (1948).

115. Z ü g e r, J.: Diss. Freiburg (1948).
116. Neuschlosz, S. M.: Die Viskosität des Blutes. Hdb. d. Physiol. 6/1, 619 (1928).
117. Einstein, A.: Ann. d. Phys. 19, 289 (1906); 34, 591 (1911).
118. Pauli, Wo., und Valko, E.: Kolloidchemie der Eiweißkörper. Hdb. d. Koll. Wiss. in Einzeldarstellungen, Bd. VI. Verlag Theodor Steinkopff (1933).
119. Frundlich, H.: Kapillarchemie, Bd. I und II. Akad. Verlagsgesellschaft M. B. H., Leipzig (1932).
120. Fikentscher, H.: Messung der Viskosität solv. Sole (1928).
121. Arrhenius, S.: Zschr. f. physikal. Chem. 1, 285 (1887).
122. Guth, E., und Mark, H.: Ergeb. d. exakt. Naturwiss. 12, 115 (1933).

Curriculum vitae.

Am 11. Juli 1919 wurde ich in Luzern geboren als Sohn des Dr. med. Ferdinand Kreuzer von Oberwald (Wallis) und der Nina Kreuzer, geb. Muff, von Hitzkirch (Luzern).

Ich besuchte daselbst 6 Klassen Primarschule und die Kantonsschule Luzern, an der ich 1939 die Maturität, Typus A, bestand.

Die 5 vorklinischen Semester absolvierte ich an der Universität Freiburg, wo ich 1941 das erste und 1942 das zweite Propaedeuticum machte.

Alle 7 klinischen Semester verbrachte ich in Zürich, wo ich 1946 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Von Ende 1946 bis jetzt war ich als Assistent am Physiologischen Institut der Universität Freiburg tätig; während dieser Zeit entstand auch die vorliegende Dissertation.

Herrn Professor Dr. A. Müller, der diese Arbeit angeregt und geleitet hat, danke ich herzlich für seine Hilfe und Unterstützung.

